



Title	Targeting Focal Adhesion Kinase Inhibits Cell Migration and Non-angiogenic Vascularization in Malignant Breast Cancer
Author(s)	増山, 美里
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105308
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	増山 美里
論文題名 Title	Targeting Focal Adhesion Kinase Inhibits Cell Migration and Non-angiogenic Vascularization in Malignant Breast Cancer (Focal Adhesion Kinaseを標的とした、高悪性度乳癌における細胞遊走と非血管新生性血流獲得システムの抑制)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 乳癌に対する薬物療法は近年進歩しているが、増殖力が強く転移しやすい悪性度の高い乳癌は、その性質を変えるため、既存の薬剤が効きにくく、その予後は依然として不良である。増殖や転移には多くの酸素や栄養を効率的に獲得する必要があり、その獲得手段として、血管新生を介さない血流獲得システムであるNon-angiogenic vascularizationという現象が知られている。我々は先行研究において、salinomycinが乳癌細胞の細胞運動を障害して、Non-angiogenic vascularizationの1種である血管擬態を阻害することを見出した。そこで本研究では、細胞運動に重要な役割を果たすFocal Adhesion Kinase (FAK) に着目し、臨床応用可能な薬剤であるデファクチニブを用いて、乳癌細胞の遊走能を阻害し、Non-angiogenic vascularizationを抑制し得るか、また腫瘍増殖を抑制できるかを明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 高悪性度の乳癌細胞株として、トラスツズマブ耐性HER2陽性乳癌細胞株であるJIMT-1細胞およびトリプル乳癌細胞株であるMDA-MB-231細胞を用いて、デファクチニブが乳癌細胞に与える影響を評価した。チューブ形成アッセイ法により、Non-angiogenic vascularizationの1種である血管擬態への影響を調べた。ウェスタンブロッティングを行い、FAK/PTK2およびその周辺因子のリン酸化への影響を評価した。蛍光免疫細胞化学染色、細胞遊走アッセイ、タイムラプス顕微鏡観察を施行し、乳癌細胞の形態変化や遊走能の変化を調べた。またオフターゲット効果を評価するため、siFAKを用いたトランスフェクションを行った。さらには免疫不全マウス (NOD/SchiJic-scidJc1) に乳癌細胞を移植しマウス乳癌モデルを作成し、デファクチニブを投与することで腫瘍増殖を抑制し得るか検討した。摘出した腫瘍の免疫組織化学染色を行い、Non-angiogenic vascularizationやアポトーシス、増殖能を評価した。 デファクチニブはJIMT-1細胞およびMDA-MB-231細胞のいずれにおいても、乳癌細胞の運動能を低下させ、チューブ形成を阻害した。デファクチニブの添加により乳癌細胞の形態は丸みを帯びた形に変化し、F-actinの量の低下を認めた。デファクチニブを添加した細胞では、FAK/PTK2およびその下流因子のリン酸化の低下を認めた。siRNAによるFAKノックダウン細胞においても同様の変化を示した。デファクチニブの投与により、マウス乳癌モデルでは有意に腫瘍増殖が抑制された。Non-angiogenic vascularizationのマーカーと考えられるSERPINE2を用いた免疫組織化学染色により、デファクチニブ群の腫瘍ではNon-angiogenic vascularizationを呈する脈管様構造の数が有意に減少した一方で、アポトーシスの有意な増加は認められなかった。 〔総 括(Conclusion)〕 デファクチニブは、既存の薬物療法に抵抗性を示す悪性度の高い乳癌において、新規治療法としての可能性を有する。トラスツズマブ耐性HER2陽性乳癌やトリプルネガティブ乳癌などの悪性度の高い乳癌は、Non-angiogenic vascularizationによる血流獲得の増加により急速な腫瘍増殖と広がりを示し、既存の薬物療法の効果は不十分である。したがって、Non-angiogenic vascularizationを標的とした新しい戦略の開発が必要である。私たちの発見は、FAK阻害がin vitroで癌細胞の運動能とチューブ形成能を低下させ、Non-angiogenic vascularizationを阻害することによりマウスモデルで腫瘍増殖を抑制することを示している。デファクチニブは、現在の抗血管新生薬に耐性のある乳がん患者にとって有望な治療法となる可能性があり、臨床応用にはさらなる研究が必要である。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 増山 美里				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	島津 研三	※ 名
	副 査	大阪大学教授	保 仙 通毅	※ 名
	副 査	大阪大学教授	日比野 浩	※ 名

論文審査の結果の要旨

悪性度の高い乳癌は、癌細胞が血管内皮様の形質を獲得し、血管新生を介さず血流を確保するNon-angiogenic vascularizationを呈することが知られており、これが治療抵抗性の一因となる。本研究では、細胞運動の鍵となるFocal Adhesion Kinase (FAK) に着目し、FAK阻害剤デファクチニブによるNon-angiogenic vascularization抑制および腫瘍増殖抑制効果を検討した。高悪性度乳癌細胞株を用いた解析では、デファクチニブはFAK経路のリン酸化を阻害し、遊走能低下や細胞形態の変化を伴いチューブ形成を顕著に抑制した。siRNAによるFAKノックダウンでも同様の結果を得た。マウス移植モデルにおいても、デファクチニブ投与により腫瘍増殖が有意に抑制された。Non-angiogenic vascularizationの指標であるSERPINE2を用いた免疫組織化学染色では、デファクチニブ投与群の腫瘍において同現象を呈する脈管様構造が有意に減少した。以上より、デファクチニブが高悪性度乳癌に対する有効な治療戦略となり得ることを示した本研究は、学位に値するものと認める。