OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Galectin-3 : A Novel Antiapoptotic Molecule with A Functional BH1 (NWGR) Domain of Bcl-2 Family
Author(s)	赤埴, 詩朗
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42723
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	赤埴詩朗（あかはにしろう）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 15649 号
学位授与年月日	平成12年6月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Galectin-3：A Novel Antiapoptotic Molecule with A Functional BH1 (NWGR) Domain of Bcl-2 Family （ガレクチン—3：bcl-2ファミリーのBH1（NWGR）ドメインを有す新しい抗アポトーシス分子）
論文審査委員	（主査） 教授 久保 武 （副査） 教授 野口眞三郎　教授 宮坂 昌之

論文内容の要旨

（目的）

アポトーシス阻害蛋白の一種であるbcl-2は分子生物学的にそのBH1ドメイン内のNWGRモチーフを介して抗アポトーシス作用を発揮し、点突然変異の手法を用いてNWGRモチーフをNWARに変換することでアポトーシス阻害能を喪失することが知られている。加えてbcl-2はCPP32/Yamaを含むシステインプロテアーゼ依存性にアポトーシスを阻害することが明らかになった。Galectin-3は分子量約31kDaのガラクトース結合性レクチンであり細胞の成長、接着、転移といった生物学的現象における関与が示唆されている。その上近年ある種の悪性腫瘍ではGalectin-3の発現と悪性度が正の相関を持つことが示され有用な腫瘍マーカーの1つとしての可能性も模索されている。Galectin-3は3つのドメイン即ちC末端、N末端そしてremaining残基から構成されbcl-2ファミリーには属さないがそのC末端にNWGRモチーフを有する。ここに我々はシスプラチン（以下CDDPと記す）によって誘発されるアポトーシスにおけるGalectin-3の抗アポトーシス機能とそのメカニズムを乳癌細胞株BT549を用いて検証すると共に点突然変異の手法を用いてそのNWGRモチーフの意義を解明する。

（方法ならびに成績）

Galectin-3を発現しない乳癌細胞株BT549（WildType）とその組み替え型Galectin-3 Sense-Transfectantである11914、Antisense-Transfectantである41421についてCDDP感受性を比較検討したところSense-Transfectantでは他の2種株に比し細胞死、DNA断片化やクロマチン濃縮が惹起されずCDDP耐性を示した。また抗CPP32/Yama抗体を用いたウエスタンブロッティングによりCDDP付加後Wild TypeおよびAnti-Sense Transfectantではシステインプロテアーゼの1つであるCPP32/Yama活性化が認められたがSense-Transfectantでは認められなかった。次に点突然変異の手法を用いてGalectin-3のNWGRモチーフをNWARに変換した変異型Galectin-3 Sense-Transfectantであるbt549/Gal-3G182Aでは上記のCDDP耐性を示さず、一方CPP31/Yama活性化が認められた。

（総括）

乳癌細胞株BT549において組み替え型Galectin-3を強制発現させることでCDDPに対する抗アポトーシス能が増強しGalectin-3がbcl-2と同様にシステインプロテアーゼ依存性にアポトーシスを阻害することを証明した。また点突然変異の手法を用いてGalectin-3のNWGRモチーフがその抗アポトーシス能に関与しbcl-2と同様にNWARへ

の変換によりアポトーシス阻害能を喪失することを証明した。以上よりGalectin-3は分子生物学的にbcl-2-likeな構造と機能をもつ新しいアポトーシス阻害分子であると考察される。

論文審査の結果の要旨

ガラクトース特異的レクチンの一種であるガレクチン－3は古くから細胞増殖との関係が指摘されており、頭頸部癌を含む様々な悪性腫瘍においてはガレクチン－3の発現と悪性転化度が正の相関を持つことが示唆されている。この論文では乳癌細胞株BT549を用いた分子生物学的実験によりガレクチン－3がシスプラチンによって惹起されるアポトーシスを阻害することが示された。またBcl-2のアポトーシス抑制活性に必須と考えられているNWGRモチーフ（BH1ドメイン）がガレクチン－3の糖結合部位近傍に存在することに注目し、点突然変異の手法を用いてそのモチーフがガレクチン－3のアポトーシス阻害作用に関与すること、加えてガレクチン－3がBcl-2と同様にシステインプロテアーゼ依存性にアポトーシスを阻害することが示された。この論文はガレクチン－3がBcl-2と類似した構造と機能を有すことを証明した唯一の論文であり、かつガレクチン－3によるアポトーシス阻害機構の解明への鍵になると思われ、学位論文に値すると考える。