The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Role of periostin in cancer progression and metastasis : Inhibition of breast cancer progression and metastasis by anti-periostin antibody in a murine model
Author(s)	久徳, 真梨子
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58969
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【28】

氏　　名	久　徳　真梨子（きゅう　とく　まり　こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５０７４　号
学位授与年月日	平成24年３月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科病態制御医学専攻
学　位　論　文　名	Role of periostin in cancer progression and metastasis: Inhibition of breast cancer progression and metastasis by anti-periostin antibody in a murine model （がんの進行・転移におけるペリオスチンのはたらき：抗ペリオスチン抗体はマウスモデルにおいて乳癌の進行・転移を抑制する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　森下　竜一 （副査） 教　授　松浦　成昭　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

ペリオスチン(Periostin,PN)は分子量約90kDaの細胞外分泌タンパク質であり、その発現と癌の浸潤・転移、予後などの悪性化・進行度と密接に関係している。PNには少なくとも2つ以上のスプライシングバリアントが存在することが報告されているが、各バリアント間の機能差については不明である。そこで、スプライシングで欠損を生じる領域のうち、exon 17を抗原として抗体(PN1-Ab)を作製し、その抗腫瘍効果について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

はじめに、全長型PNタンパク(PN1)がマウス乳癌細胞株4T1の接着能に対して、どのように機能するか、あらかじめタンパクをプレートにコートする系及び接着した細胞に添加する系にて検討したところ、PN1は細胞接着を阻害し、また、接着した細胞を剥離させることが明らかとなった。この時、PN1-Abを後者の実験系に加えると、抗体濃度依存的に細胞剥離が抑えられた。これより、このPN1-Abには中和作用があると考えられ、癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。細胞増殖及び細胞毒性に対する効果を、それぞれMTS assay及びLDH assayにて検討したところ、PN1-Abは濃度依存的な細胞増殖抑制作用及び細胞毒性増強作用を有した。また、Scratch assay及びBoyden chamber assayを行って癌細胞の遊走能に対する効果を検討したところ、PN1-Abが4T1細胞のmigration及びinvasionを抑制した。

続いて、PN1-Abのin vivoでの効果を検討するため、PNを発現する4T1細胞をマウス足底部に接種し、肺転移を起こす乳癌肺転移マウスモデルを作製した。このモデルにおいて、腫瘍の成長と共にPNの発現が増加することを確認した。PN1-Abを投与すると、対照群control IgGと比較して、細胞接種2週後における原発巣体積・3週後における肺転移コロニー数が有意に減少した。この時、原発巣をHE染色して骨浸潤の度合いを解析したところ、control IgG投与群と比較してPN1-Ab投与群では、距骨周辺の破骨細胞数が少なく、残存骨面積が多く存在した。この骨浸潤抑制作用はX線写真やCT画像からも明らかであり、骨量維持が認められた。これらの作用から、PN1-Abは乳癌担癌マウスの生存を延長した。

〔　総　　括　〕

以上の結果から、PN1は癌の進行・転移に関り、PN1-Abがマウス乳癌4T1細胞の遊走能を抑え、担癌モデルにおいて抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。このことは、PNが癌の新規治療ターゲットの一つになり得る事を示唆する。

論文審査の結果の要旨

ペリオスチン(Periostin,PN)は分子量約90kDaの細胞外分泌タンパク質であり、その発現と癌の浸潤・転移、予後などの悪性化・進行度と密接に関係している。

PNには細胞接着を低下させる作用があることを確認した。PNに対する抗体(PN1-Ab)を作製し、PN1-AbはPNによるマウス乳癌細胞4T1の接着低下をキャンセルしたため、中和作用があると考えられた。癌細胞に対する抗腫瘍効果をin vitro、in vivoにおいて検討した。

PN1-Abはin vitroにおいて、4T1細胞の細胞増殖を抑制し、細胞死を誘導した。また、PN1-Abが4T1細胞のmigration及びinvasionを抑制した。PN1-Abのin vivoでの効果を検討するため、乳癌肺転移マウスモデルを作製してPN1-Abを投与したところ、control IgG投与群と比較して、原発巣の増殖を抑制し、肺転移コロニー数が有意に減少した。また、PN1-Abは破骨細胞の分化抑制にも関与していることを示し、肺転移モデルにおいても原発巣周辺の距骨に対する骨浸潤を抑制した。これにより、PN1-Abは乳癌担癌マウスの生存延長をもたらした。

以上の結果から、PN1-Abがマウス乳癌4T1細胞増殖を抑制することにより、マウス担癌モデルにおける腫瘍形成を抑えることが明らかとなり、ペリオスチンが癌治療におけるターゲットとなり得ることが示唆された。

上記の研究成果は学位の授与に値すると考えられる。