

Title	Galectin-3 inhibits cancer metastasis by negatively regulating integrin beta 3 expression
Author(s)	林, 弓美子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72565
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 林 弓美子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 高倉伸幸
	副 査 大阪大学教授 岡田雅人
	副 査 大阪大学教授 原 英 二
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究は、βガラクトシド結合性レクチンであるGalectin-3 (Gal-3) のがん細胞における発現と転移能との関連性について検討したものである。その結果、メラノーマや乳がんにおいて、Gal-3発現がインテグリン$\beta 3$発現を制御することにより、転移過程における循環血中内での免疫回避反応に有利な細胞凝集能を増加させ、転移能を抑制していることを明らかにした。また、腫瘍環境下におけるTGF$\beta 1$が引き金となり、Gal-3発現の変化を引き起こすことも明らかにした。</p> <p>これまで、細胞増殖を制御し腫瘍形成や血管新生に寄与する因子として知られていたGal-3が、インテグリン$\beta 3$発現制御にも関与しており、がん細胞の転移に抑制的に働くことを見出した研究である。</p> <p>本論文の内容は、Gal-3発現の変化を引き起こすことで、がん細胞の転移能を変化させうることを示唆しており、明らかに学術水準を高めたものと認められ、学位の授与に値すると考えられる。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	林 弓美子
論文題名 Title	Galectin-3 inhibits cancer metastasis by negatively regulating integrin beta 3 expression (Galectin-3はインテグリンβ3発現を負に制御することによりがんの転移を抑制する)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Galectin-3 (Gal-3) は様々な組織で発現が認められており、細胞増殖、アポトーシス、細胞接着、細胞遊走などの機能制御に関与していることが知られている。さらに我々はGal-3が腫瘍形成や血管新生にも影響を与えることを報告してきた。そこで、転移過程におけるGal-3の発現変化ががんの悪性化に与える影響について検討を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>マウスメラノーマ細胞株であるB16細胞と高転移型細胞株であるB16/BL6細胞における網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、B16細胞ではB16/BL6細胞に比べてGal-3発現が顕著に増加していた。そこで、B16/BL6細胞にGal-3を高発現させた細胞株を作製し、マウス尾静脈移植転移モデルを作製した。移植から3週間後に肺への転移を観察すると、Gal-3を高発現させた細胞群ではコントロール群と比べて転移能が有意に抑制されていることが明らかとなった。また、CRISPR-Cas9ゲノム編集システムを用いてB16におけるGal-3発現を欠損させた細胞株 (B16/Gal3KO) を作製した。転移能の検討を行うと、コントロール群と比較してB16/Gal3KO細胞は肺への転移能が顕著に促進されていることが明らかとなった。</p> <p>次に、ヒトメラノーマ細胞株であるA2058細胞にGal-3を高発現させた細胞を作製した。尾静脈移植転移モデルを作製し、肺への転移能を検討したところ、コントロール群と比較してGal-3を高発現させた細胞株では転移能が抑制された。さらに、Gal-3発現を欠損させることにより、乳がん自然発症モデル (MMTV-PyMT) の肺転移への影響を検討した。その結果、Gal-3発現欠損乳がんモデルマウスでは肺への転移が顕著に亢進することが明らかとなった。これらの結果から、メラノーマと乳がんにおけるGal-3発現は肺への転移を抑制している可能性が示唆された。</p> <p>さらに、in vitroで血小板とフィブリノーゲンを介した細胞凝集能を検討したところ、B16/Gal3KO細胞はB16細胞に比べて細胞凝集能が有意に増加していた。Gal-3の発現低下によりインテグリンβ3発現が増加していることも明らかとなり、細胞凝集能の亢進や肺への転移能亢進に寄与している可能性が考えられた。また、Gal-3の発現変化に関して解析を行ったところ、腫瘍環境におけるTGFβ-1刺激によってGal-3発現は有意に抑制されていた。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>がんの進展においてがん細胞内のGal-3発現変化がインテグリンβ3発現を制御することにより、肺への転移能に影響を与えている可能性が示された。</p>	