

Title	Periostin Exon-21 Antibody Neutralization of Triple-Negative Breast Cancer Cell-Derived Periostin Regulates Tumor-Associated Macrophage Polarization and Angiogenesis
Author(s)	藤川, 龍弥
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87920
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	藤川 龍弥
論文題名 Title	Periostin Exon-21 Antibody Neutralization of Triple-Negative Breast Cancer Cell-Derived Periostin Regulates Tumor-Associated Macrophage Polarization and Angiogenesis (ペリオスチン中和抗体はトリプルネガティブ乳がん細胞由来の病的ペリオスチンの機能を抑制し、腫瘍随伴マクロファージの極性変化と血管新生を制御する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 <p>がん転移再発に伴う治療耐性は、難治性がんに共通した問題である。我々は、がん細胞が高い浸潤・転移性や幹細胞性を獲得する際に生じる上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) に焦点を当て、EMTを生じたがん細胞が生体内環境に与える影響について解析を行ってきた。さまざまながん腫の患者臨床検体を用いて、治療抵抗性の一因と考えられているEMTマーカーと最も相関する因子としてペリオスチン (Pn) を同定した。特に乳がんに関連係数が高く、中でもトリプルネガティブ乳がん (TNBC) で予後予測因子となっていた。PnのC末端には alternative splicing variants (ASV) が存在し、exon17, 21を含まない短いPnバリエントが生理的に発現している。一方、がんや心不全等ではexon 17, 21を含むバリエント (病的バリエント) の発現が高くなっており、我々はこの病的バリエントをターゲットに研究を行ってきた。これまでに特に抗がん剤投与により、がん細胞の上皮間葉転換が誘導され、exon21含有Pnの発現が亢進し、抗がん剤抵抗性獲得メカニズムとなっていること、exon 21を含むPnに対する中和抗体は抗がん剤抵抗性を改善することを明らかにした。そこで、本研究ではexon 21含有Pnバリエントによる抗がん剤抵抗性獲得メカニズムの検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 <p>Pn発現TNBC細胞株であるSUM159PTにexon 21含有・非含有でmCherry・GFPが発現するスプライシングレポーターを導入することで、Pn発現細胞を可視化し、Exon21含有Pnの高発現群と低発現群をFACSにて取得した。取得した細胞群をRNA-seqによる解析を行うと、Pn高発現群ではcollagenなどの細胞外マトリクスに関係する遺伝子の発現やPI3K-AKT signaling pathway、Focal adhesionなどの細胞生存、細胞内外interactionに関わる遺伝子の発現増加を認めた。実際に、SUM159PT xenograft modelを作成すると、Pn高発現細胞のみが生着し、腫瘍保護的に働くM2型腫瘍随伴マクロファージ (TAM) の誘導が確認された。このモデルにおいて、Pn exon 21中和抗体を投与すると、M2 TAMの集積が減少し、さらに腫瘍内新生血管数が減少した。In vitroにおいても、THP-1・U937単球細胞をPMAで刺激し、M0マクロファージを誘導したのちに、Pn刺激による極性変化を検討したところ、生理的Pnでの刺激ではマクロファージの極性変化を確認できなかったのに対して、病的Pnで刺激するとM1マクロファージへの極性は減少していたのに対して、M2マクロファージへの極性は大きく増加していた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕 <p>Exon 21含有Pnはがん微小環境を形成し、腫瘍保護的に働くことが明らかとなった。Exon 21含有Pnをターゲットにした治療法は、TNBCの新規治療法と成り得ることが示唆された。</p> <p>TNBCは、全乳がん症例の約15%を占め、分子標的が未だ同定されておらず、早期に抗がん剤治療抵抗性を生ずる予後不良な疾患である。今回の研究は未だ難治性であるTNBCの新たな治療ターゲットと成り得ること、また肺がんや肺がん、卵巣がんなど乳がん以外のがん腫でも抗がん剤治療抵抗性とPnの関係が報告されていることから、病的Pnバリエントをターゲットにした治療法は他のがん腫に応用できると考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤川 龍弥	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学寄附講座教授 森下 孝一
	副 査 大阪大学教授 新谷 康
	副 査 大阪大学教授 竹屋 泰
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>がんの転移・再発に伴う治療耐性は、難治性がんに通じた問題である。我々は様々ながん種で治療抵抗性の一因と考えられている上皮間葉転換マーカーと最も相関する因子としてペリオスチン (Pn) を同定した。Pnは、がんや心不全等では生理的に発現するPnには存在しない、exon 17, 21を含む病的バリエーションの発現が高くなっており、この病的バリエーションをターゲットに研究を行ってきた。</p> <p>今回の研究ではPn exon 21に着目し、Pn発現トリプルネガティブ乳がん (TNBC) 細胞株であるSUM159PTにexon 21含有・非含有でmCherry・GFPが発現するスプライシングレポーターを導入することで、Exon21含有Pnの高発現・低発現細胞群を取得した。遺伝子解析を行うと、Pn高発現群ではがん細胞生存に有利に働く遺伝子の発現増加を認めた。実際に、動物実験ではPn高発現細胞のみマウス異種移植モデルで生着が確認され、腫瘍保護的に働くマクロファージ (M2 TAM) の誘導が確認された。同モデルにおいてPn exon 21中和抗体を投与すると、M2 TAMの集積が減少し、さらに腫瘍内新生血管数が減少した。今回の研究でExon 21含有Pnはがん微小環境を形成し、腫瘍保護的に働くこと、Exon 21含有Pnをターゲットにした治療法は、TNBCの新規治療法と成り得ることが示唆された。さらに、様々ながん腫でPnの発現が治療抵抗性の原因になっているという報告があり、TNBCだけでなくその他の癌腫にまで応用のできる本研究は学位の授与に値すると思われる。</p>	