

Title	Periostin Short Fragment with Exon 17 via Aberrant Alternative Splicing Is Required for Breast Cancer Growth and Metastasis
Author(s)	Iwabu, Yuka
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/89493">https://hdl.handle.net/11094/89493</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	岩部 裕香
論文題名 Title	Periostin Short Fragment with Exon 17 via Aberrant Alternative Splicing Is Required for Breast Cancer Growth and Metastasis (異常な選択的スプライシングを介したエクソン17を含むペリオスチンの断片化は乳癌の増殖と転移に必要なである)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>ペリオスチン (POSTN) は 93 kDa のマトリックスタンパク質であり、コラーゲンの合成において重要な制御因子である。ペリオスチンの高発現による現象は、悪性腫瘍の予後を左右する。しかし、ペリオスチンの高発現は、間質で観察される場合と、癌で観察される場合が報告されている。本研究では、ペリオスチンの乳癌における機能を調べることを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>ペリオスチンは細胞外マトリックス蛋白の一つであり、主に線維芽細胞から分泌され間質に局在することが報告されている。しかし近年、癌をはじめとする様々な疾患においてペリオスチンが高発現していることが明らかとなった。また癌におけるペリオスチンの局在は、間質や癌に発現しているなど、さまざまな報告がされている。</p> <p>本研究では、ペリオスチンC末端領域のエクソン17に対する抗体 (Ex17抗体) を用いた場合、乳癌細胞におけるペリオスチンを検出することができた。しかし、ペリオスチンN末端領域のエクソン12に対する抗体 (Ex12抗体) を用いた場合では検出できず、Ex17抗体を用いた際の染色パターンとは異なることがわかった。</p> <p>また、線維芽細胞から分泌された画分から、LC-MS/MS分析を使用して、エクソン17を持つ約40kDaのPOSTNの短い断片が検出された。</p> <p>そして、表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いた分子間相互作用解析の結果、エクソン17を持つペリオチンは Wnt3aと特異的に結合した。エクソン17を持たないペリオスチンと比較すると、Wnt3aへの結合力に違いがあった。</p> <p>また結合阻害実験において、Ex17抗体は、ペリオスチンのエクソン17とWnt3aの結合を阻害することから、エクソン17は Wnt3aへの結合に寄与していることが考えられた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>方法と結果より、線維芽細胞に由来するエクソン17を持つ短いペリオスチンの断片は、がん細胞に局在している。一方、エクソン17を持たないペリオスチンは、間質に保持される。そして、Ex17抗体は、ペリオスチンのエクソン17とWnt3aとの結合を阻害することが証明された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		岩部 裕香	
	(職)	氏	名
論文審査担当者	主査	大阪大学 寄附講座教授	森下 亮一
	副査	大阪大学 教授	竹屋 泰
	副査	大阪大学 教授	土井 菜一

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、細胞外マトリックスタンパク質であるペリオスチン (POSTN) の乳癌における機能を調べることを目的としている。POSTNの発現に関する臨床研究では、血清中や組織におけるPOSTN発現の上昇は、乳癌を含む様々な癌の悪性化と関連することが示されている。近年、癌におけるPOSTNの高発現は、間質で観察される場合と、癌で観察される場合が各々報告されているが、間質中のPOSTNと癌実質中のPOSTNの違いは不明であった。

申請者は、間質と癌実質で存在するPOSTNの違いをPOSTN C末端から生じる選択的スプライシングバリエント蛋白質の局在の相違によると仮説を立て、検証を行った。

POSTNの各種エクソンを抗原とする抗体を作成することによって、線維芽細胞に由来するエクソン17を持つ短いPOSTN断片は癌細胞に局在している一方、選択的スプライシングによりエクソン17を持たないPOSTNは、間質に保持されることを明らかにした。また、表面プラズモン共鳴法を用いた実験手法により、エクソン17を持つ短いPOSTNの断片はwnt3aと結合するが、エクソン17を持たないPOSTNは結合せず、乳癌におけるwnt3aシグナルによる悪性化にエクソン17を持つ短いPOSTNが深く関わっていることを明らかにした。

本研究は乳癌の治療における新しい標的療法の可能性を示唆するものであり、学位の授与に値すると考えられる。