

京都大学	博士 (医学)	氏名	田中 直
論文題目	<p>In silico analysis-based identification of the target residue of integrin $\alpha 6$ for metastasis inhibition of basal-like breast cancer (Basal-like乳癌の転移抑制 — in silico解析に基づいたインテグリン$\alpha 6$標的残基の同定)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>多くの乳癌死の原因は転移によるため、転移抑制機序の研究は乳癌治療の進展に寄与する。本研究では細胞移動や転移に関わる膜タンパク質の一つであるインテグリン $\alpha 6$ に着目し、転移におけるインテグリン $\alpha 6$ の役割を明らかにするとともにインテグリン $\alpha 6$ の活性抑制を目標とする治療法の探索を主目的とした。</p> <p>乳癌組織アレイを用いた解析において、インテグリン $\alpha 6$ はホルモン受容体陰性、HER2 陰性のトリプリーネガティブ乳癌 (TNBC)において高発現を示した。培養細胞系においても、インテグリン $\alpha 6$ の発現は、他のサブタイプに比し、TNBC で高い傾向にあった。インテグリン $\alpha 6$ のノックダウンを行うと、細胞運動能は低下し、強制発現をさせると細胞運動能は増加した。インテグリン $\alpha 6$ は癌として悪性度の高い TNBC において高発現しており、細胞運動能の亢進に密接に関わることが示唆された。</p> <p>インテグリン $\alpha 6$ の制御機構を明らかにするために、機能活性に関与するアミノ酸の絞り込み解析を行った。ヒトの 18 種のインテグリン α サブユニットと 65 種脊椎動物のインテグリン $\alpha 6$ のアミノ酸配列を用いた in silico 解析の結果から、インテグリン $\alpha 6$ 特異的に保存されているアミノ酸 Asp-358 を同定した。構造予測分析から Asp-358 は細胞外にある β ドメインに位置しており、インテグリン $\alpha 6$ の機能活性に重要な役割を担うことが示唆された。同定した Asp-358 と周辺の配列を用い、活性抑制を目的としたペプチドをデザインした。TNBC における細胞運動能はデザインペプチドによって有意に抑制された。Asp を Ala に置き換えた変異ペプチドでは、運動能の抑制は確認されなかった。加えて、インテグリン $\alpha 6$ はインテグリン $\beta 1$ と二量体を形成し機能するが、デザインペプチドはインテグリン $\beta 1$ との二量体形成を抑制した。デザインペプチドによるインテグリン $\alpha 6$ の機能抑制に関し、デザインペプチドはインテグリン裏打ちタンパクの一つであるパキシリンのリン酸化を抑制していた。</p> <p>次にインテグリン $\alpha 6$ と転移の関係を見るため、ゼブラフィッシュの転移アッセイ系を用いて、デザインペプチドの作用をみたところ、デザインペプチド投与は有意に転移を抑制した。さらに、TNBC 担癌マウスを用い、デザインペプチドの肺転移抑制能を評価したが、デザインペプチド投与群では対照群に比べ、有意に肺転移が抑制された。</p> <p>以上の結果より、インテグリン $\alpha 6$ は TNBC において高発現しており、細胞運動能に深く関わる事が明らかになった。インテグリン $\alpha 6$ の Asp-358 を標的としてデザインされたペプチドは、細胞運動能を抑制し、in vivo で癌細胞の転移を抑制したので、Asp-358 は治療標的になると考えられた。これらの成果は、癌転移研究の発展と転移を標的とする治療法の開発に寄与すると考えられる。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>細胞接着因子インテグリンファミリーは癌の浸潤転移に密接に関わることが知られている。本研究では、インテグリン $\alpha 6$ に着目し、乳癌細胞における役割を分析した。インテグリン $\alpha 6$ は Basal-like 型の浸潤性乳癌において高発現が認められた。インテグリン $\alpha 6$ を高発現するヒト乳癌細胞株で発現抑制を行うと細胞遊走能が抑制され、インテグリン $\alpha 6$ 低発現細胞株で過剰発現させると細胞遊走能の亢進が認められた。インテグリン $\alpha 6$ は乳癌細胞の遊走能に深く関与することが明らかになった。インテグリン $\alpha 6$ の活性制御に関与するアミノ酸の同定を目的として、ゲノム配列を用いた比較ゲノム解析を行ったが、複数の生物種においてインテグリン $\alpha 6$ 特異的に保存されているアミノ酸として Asp-358 が同定された。Asp-358 の周辺配列を用いてインテグリン $\alpha 6$ の活性抑制作用を有する FGYDVAVV ペプチドを設計し、細胞生物学的検討を行ったところ、FGYDVAVV ペプチドはインテグリン $\alpha 6$ の二量体形成を抑制、細胞遊走能を抑制した。ゼブラフィッシュ、マウスにおける乳癌転移モデル系では、FGYDVAVV ペプチド投与により乳癌細胞の転移が抑制された。</p> <p>以上の研究結果は、乳癌細胞におけるインテグリン $\alpha 6$ の細胞生物学的特性を明らかにし、インテグリン $\alpha 6$ の治療標的としての重要性を示唆するものであり、今後の腫瘍生物学の進展に寄与するところが大きい。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>

要旨公開可能日： 年 月 日以降