氏名	江帆
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 7100 号
学位授与の日付	2024 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Dissection of the signal transduction machinery responsible for the lysyl oxidase-like 4-mediated increase in invasive motility in triple-negative breast cancer cells: mechanistic insight into the integrin- β 1-NF- κ B-MMP9 axis (LOXL4 によるトリプルネガティブ乳がん細胞浸潤亢進のシグナル伝達機構の解明)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 寶田剛志 准教授 岡崎幹生

学位論文内容の要旨

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) はホルモン受容体や HER2 といった治療標的が発現していないため、他の乳がん比べて治療法は限定的である。一般に化学療法が適用されるが、高い再発率と再発後の急速な進行により治療成績は極めて低い。そのため、TNBC の分子学的性質に基づいた新しい有効な治療法を開発する必要がある。我々は以前の研究で、lysyl oxidase-like 4 (LOXL4) ががん細胞表面の annexin A2 を介して integrin- β 1 の膜局在を促進し、TNBC の浸潤性を亢進させることを見出した。そこで、本研究では LOXL4 が介在する浸潤進展の詳細なメカニズムを検討した。その結果、LOXL4 によって膜に局在した integrin- β 1 は NF- κ B の活性化を介して MMP9 を強力に誘導した。さらに、NF- κ B の活性化には TRAF4 と TAK1 がリクルートされることが重要であった。LOXL4 によって integrin- β 1 の下流シグナル伝達が増強され、TRAF4-TAK1-NF- κ B-MMP9 カスケードにより TNBC が浸潤性を獲得することが明らかとなった。以上のことから、細胞外の LOXL4 と細胞表面の annexin A2 は TNBC の新たな治療標的となることが示唆された。

論文審査結果の要旨

Lysyl oxidase-like 4 (LOXL4) は、がん細胞表面の annexin A2 を介して integrin- β 1 の膜局在を促進しトリプルネガティブ乳がん (TNBC) の浸潤性を亢進させる。申請者は、LOXL4 が介在する浸潤進展の詳細なメカニズムを検討した。その結果、LOXL4 により膜に局在した integrin- β 1 は NF- κ B の活性化を介して MMP9 を強力に誘導することを見出した。さらに、LOXL4 により integrin- β 1 の下流シグナルとして、TRAF4-TAK1-NF- κ B-MMP9 カスケードにより TNBC が浸潤性を獲得することを明らかにした。他の癌腫での検討や in vivo study は今後の課題であること、シグナル伝達は単一経路と考え難く他の経路の検討も必要と考えられるが、細胞外の LOXL4 と細胞表面の annexin A2 は TNBC の新たな治療標的となる可能性を示した点は評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。