

氏 名	高橋 徹多
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 7105 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	Lysyl oxidase-like 4 promotes the invasiveness of triple-negative breast cancer cells by orchestrating the invasive machinery formed by annexin A2 and S100A11 on the cell surface (Lysyl oxidase-like 4 は、細胞表面に Annexin A2/S100A11 複合体形成を促進することで、トリプルネガティブ乳がん細胞の浸潤能を促進する)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 枝園忠彦 准教授 岡崎幹生

学位論文内容の要旨

Lysyl oxidase-like 4(LOXL4)は、5 つある LOX family(LOX, LOXL1-4)の一つで、細胞外に分泌され、コラーゲンの酸化修飾を担い重合化促進に働く。これらはがんで過剰発現した場合、微小環境でコラーゲンの重合異常をもたらし、がん細胞の浸潤転移を促すことが報告されている。また、細胞への直接作用も転移加速に関与することからコラーゲン重合以外の機能も注目されている。しかし、その機能の詳細については我々の研究を除いて未解明であった。先行研究から、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)細胞では LOXL4 の発現・分泌が亢進しており、これが細胞膜上の Annexin A2 に働き重合することで Annexin A2 を膜表面に固定すること、これにより、細胞表面の Integrin $\beta 1$ への結合性が増し、Integrin $\beta 1$ を膜表面にエンリッチ化することで、がんの接着・増殖・浸潤を加速することを明らかにした。しかし、この機構のみでは、浸潤促進をうまく説明できない。今回の研究では、その機構解明を目指した。

研究から、LOXL4 による細胞表面の重合 AnnexinA2 は Integrin $\beta 1$ のみならず S100A11 とも結合して存在していることが判明した。重合 AnnexinA2/S100A11 はプラスミノゲン受容体として働き、活性型のプラスミンを誘導し、膜表面に効率よく保持させることで、細胞外マトリクスの分解を促し、浸潤亢進に働いていることが明らかとなった。また、当現象が転移性乳がんが生じていることを臨床サンプルで確認した。以上、本研究から LOXL4 による TNBC 転移促進の新しい分子機構を明らかにすることができた。当分子機構関連重要分子群は TNBC の新たな治療標的となりうる可能性がある。

論文審査結果の要旨

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) 細胞に高発現する Lysyl oxidase-like 4 (LOXL4) は、がん細胞表面の annexin A2 を介して Integrin $\beta 1$ を膜表面にエンリッチ化することで、がんの接着・増殖・浸潤を加速することが判明している。申請者は、LOXL4 の新たな浸潤促進機構の解明に取組んだ。その結果、LOXL4 による細胞表面の重合 AnnexinA2 は Integrin $\beta 1$ に加えて S100A11 とも結合していること、AnnexinA2/S100A11 はプラスミノゲン受容体として働き、活性型のプラスミンを誘導し、膜表面に効率よく保持させることで、細胞外マトリクスの分解を促して浸潤亢進に働くことを明らかにした。さらに、この機構が転移性乳がんが生じていることを臨床サンプルで確認した。がん細胞からの S100A11 分泌に LOXL4 が関与する可能性や LOXL4 改変細胞での in vivo 実験など、今後の課題は残されているものの、LOXL4 による TNBC 転移促進の新しい分子機構の解明は、TNBC の新たな治療標的となりう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。