

Glycans unique to the relapse-prone subset within triple-negative breast cancer as revealed by lectin array-based analysis of surgical specimens

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松澤, 円佳 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002674

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2405 号

Identification of cell surface glycans unique to the relapse-prone subset within triple-negative breast cancer revealed by lectin array-based analysis of surgical specimens

手術検体を用いた、トリプルネガティブ乳癌の再発しやすい亜集団特有の細胞表面糖鎖のレクチンアレイ分析による同定

松澤 円佳 (まつざわ まどか)

博士 (医学)

論文内容の要旨

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は、全乳癌の 15-20% を占める乳癌のサブタイプである。TNBC はホルモン療法や抗 HER2 療法の適応がないことから、化学療法のみが薬物療法として使用されているが、TNBC 患者のなかには化学療法抵抗性で、早期再発をきたす集団が存在することが知られている。しかし、その集団の乳癌細胞に特徴的な分子および治療抵抗性のメカニズムは不明である。代表的な翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾は、細胞の癌化などによって変化し、癌細胞の悪性挙動に直接関与することや、特定の癌細胞集団のマーカーとなることが知られている。本研究では、治療抵抗性の TNBC の特徴を解明すべく、再発した TNBC 患者に特有な細胞表面糖鎖を同定することを目的とした。対象は 2009 年から 2016 年に順天堂医院で根治手術を行い、術後に標準的な補助化学療法を受けた TNBC 患者とした。対象症例は 30 人で、観察期間中に再発し、それが原因で死亡した症例は 5 人であった。ホルマリン固定された手術標本の原発性乳癌切片から、レーザーマイクロダイセクションを用いて癌細胞のみを切り出した。癌細胞から抽出したタンパク質を Cy3 標識し、レクチンアレイを用いて 45 種類のレクチンとの結合性を定量化し、再発群と無再発群で比較解析した。その結果、TJA-II、ACA、WFA、BPL への結合性は再発群で有意に高く、NPA、ConA、GNA への結合性は再発群で有意に低かった。早期再発した 5 症例の標本由来の Cy3 標識タンパク質に対し *N* 結合型糖鎖を除去する処理を行い、結合性を解析した。その結果、NPA と GNA への結合性はほぼ消失、WFA、BPL、ConA では部分的に低下、TJA-II と ACA では変化がみられず、TJA-II と ACA は *O* 結合型糖鎖に結合していることが示唆された。TJA-II、WFA、BPL は β 結合する末端の GalNAc を認識する。その中で TJA-II に着目し、組織切片のレクチン染色を行った。早期再発症例である 5 人の患者由来の切片では、TJA-II は TNBC 細胞の細胞表面と細胞質に強く結合し、染色された癌細胞の比率が、無再発群より再発群で有意に高いことが示された。これらの結果より、TJA-II 結合性は TNBC の早期再発集団の同定に有用であり、さらにこの集団の治療に有用な新しい治療薬の標的となる可能性が示唆された。