氏　　名	NI LUH GEDE YONI KOMALASARI
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　6919 号
学位授与の日付	2023 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 exerts an atypical role in breast cancer progression that is dependent on the enzymatic activity that targets the cell-surface annexin A2 （乳がん進展における Lysyl oxidase-like 4（LOXL4）の新しい重要機能の発見−LOXL4 は Annexin A2 を介して乳がんの増生を促進する−）
論文審査委員	教授 寶田剛志　　教授 松川昭博　　准教授 大内田　守

学位論文内容の要旨

Background: LOX family members are reported to play pivotal roles in cancer. Unlike their enzymatic activities in collagen cross-linking, their precise cancer functions are unclear. We revealed that LOXL4 is highly upregulated in breast cancer cells, and we thus sought to define an unidentified role of LOXL4 in breast cancer.
Methods: We established the MDA-MB-231 sublines MDA-MB-231-LOXL4 mutCA and -LOXL4 KO, which stably overexpress mutant LOXL4 that loses its catalytic activity and genetically ablates the intrinsic *LOXL4* gene, respectively. *In vitro* and *in vivo* evaluations of these cells' activities of cancer outgrowth were conducted by cell-based assays in cultures and an orthotopic xenograft model, respectively. The new target (s) of LOXL4 were explored by the MS/MS analytic approach.
Results: Our *in vitro* results revealed that both the overexpression of mutCA and the KO of LOXL4 in cells resulted in a marked reduction of cell growth and invasion. Interestingly, the lowered cellular activities observed in the engineered cells were also reflected in the mouse model. We identified a novel binding partner of LOXL4, i.e., annexin A2. LOXL4 catalyzes cell surface annexin A2 to achieve a cross-linked multimerization of annexin A2, which in turn prevents the internalization of integrin β-1, resulting in the locking of integrin β-1 on the cell surface. These events enhance the promotion of cancer cell outgrowth.
Conclusions: LOXL4 has a new role in breast cancer progression that occurs via an interaction with annexin A2 and integrin β-1 on the cell surface.

論文審査結果の要旨

LOXファミリーは、がん進展において極めて重要な役割を果たすことが報告されているが、コラーゲンの架橋を促す酵素活性とは異なり、その正確ながん進展に対する機能は不明であった。申請者は、LOXL4が乳がん細胞で高発現していることを明らかにし、乳がんにおけるLOXL4の未知の役割を明らかにすることを目指した。方法としては、MDA-MB-231乳がん細胞株に、触媒活性を失った変異型LOXL4（mutCA）を安定的に過剰発現させた実験系、内在性LOXL4遺伝子を遺伝的に欠損（KO）させた実験系を構築して実験を行った。これらの細胞のがん進展活性のin vitroおよびin vivo評価は、それぞれ培養細胞および同所性異種移植モデルを用いた細胞ベースのアッセイによって行われた。また、LOXL4の新たな標的をMS/MS分析法により探索した。これらの解析の結果、mutCAの過剰発現とLOXL4のKOの両方が、細胞の増殖と浸潤を著しく減少させることが明らかになった。本研究の特に優れた点として、LOXL4の新規結合パートナーとしてアネキシンA2を同定したことが挙げられる。LOXL4は細胞表面のアネキシンA2を触媒してアネキシンA2の架橋多量体化を達成し、その結果、インテグリンβ-1の内在化が阻害され、インテグリンβ-1が細胞表面に固定される。これらの事象が、がん細胞の伸長を促進する分子背景であることを示した。

本研究は、乳がん進展機序解明において、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。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。