

Title	A homeobox protein, NKX6.1, up-regulates interleukin-6 expression for cell growth in basal-like breast cancer cells( Abstract_要旨 )
Author(s)	Li, Wenzhao
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-07-25
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k19930">https://doi.org/10.14989/doctor.k19930</a>
Right	許諾条件により本文は2017-05-01に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	李文昭
論文題目	<p>A homeobox protein, NKX6.1, up-regulates interleukin-6 expression for cell growth in basal-like breast cancer cells          (ホメオボックスタンパク質 NKX6.1 による interleukin-6 の発現上昇を介した Basal-like 乳癌細胞の増殖制御機構)</p>		
<p>Among breast cancer subtypes, basal-like breast cancer is a highly aggressive one that has poor prognostic outcome, and research on molecules involved in its pathology might contribute to therapy. Some transcription factors have been analyzed with the aim of improving our understanding of the nature of basal-like breast cancer. However, there might be unidentified transcription factors involved in the pathology.</p> <p>In this study, the expression of NKX6.1, a homeobox transcription factor, is found to be higher in basal-like breast cancer than in other subtypes. Loss-of-function experiments showed that NKX6.1-depleted cells exhibited reduced cell growth.</p> <p>Interleukin-6 (IL-6) is highly expressed in basal-like breast cancer and contributes to cell growth. The expression level of <i>IL6</i>, an IL-6 gene, was reduced in NKX6.1-depleted cells. In a reporter assay with <i>IL6</i> promoter, the <i>IL6</i> promoter activity was reduced by loss of NKX6.1 function. In addition, pull-down assay showed that NKX6.1 bound to the proximal region of <i>IL6</i> promoter.</p> <p>Moreover, rescue experiment indicated that the NKX6.1-IL-6 network promotes cell growth. For further functional analysis, orthotopic xenograft experiments were performed; results showed that NKX6.1 is involved in tumor formation.</p> <p>Taken together, NKX6.1 is a factor for IL-6 signaling and tumor formation in basal-like breast cancer. This study highlights the importance of NKX6.1 in the targeted therapies for basal-like breast cancer.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

悪性度の高い Basal-like 乳癌細胞では、様々な転写因子が発現している。しかし、各転写因子に関する知見は少なく、未だ、それらによる癌の悪性形質獲得機構を理解できていない。本研究は、転写因子 NKX6.1 が サイトカイン IL-6 の発現を正に制御し、Basal-like 乳癌細胞の増殖を活発にさせること、NKX6.1 が造腫瘍能に必要であること、を明らかにした。

最初に、Basal-like 乳癌細胞株で、NKX6.1 の発現が高いことを見出した。次に、網羅的遺伝子発現解析により、NKX6.1 が IL-6 の転写量を増大させることを明らかにした。さらに、NKX6.1 が IL-6 遺伝子のプロモーター活性を直接増加せしめることを証明した。また、IL-6 発現による補完実験により、NKX6.1 - IL-6 系が増殖能を高めることを明らかにした。加えて、マウスへの移植実験により、NKX6.1 発現が造腫瘍能に正に関わることを明らかにした。

以上の研究は悪性度の高い乳癌細胞の特性の解明に貢献し、癌の理解および将来の医療に寄与するところが多い。

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。

なお、本学位授与申請者は、平成28年6月30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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降