

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 得居 範子
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 袴田 健一 副 査 伊東 健 副 査 早狩 誠
(論文題目) Extravasation during bladder cancer metastasis requires cortactin-mediated invadopodia formation (膀胱癌の転移機構における血管外脱出にはコータクチンによる浸潤突起形成が必要である)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>癌細胞の周囲臓器への浸潤には浸潤突起の形成が必要であるとされるが、転移標的臓器での血管内から血管外への脱出過程における浸潤突起の役割については解明が十分でない。本研究では、浸潤性膀胱癌細胞株 YTS-1 を用いて、浸潤突起を構成するコータクチンの発現を shRNA でノックダウンした細胞株 CrtKD を作製し、<i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の系で、浸潤能と肺転移形成能について検討している。</p> <p>まず、作製した CrtKD は、Western blot 法でコータクチン発現抑制が確認されるとともに、共焦点レーザー顕微鏡で F-actin とコータクチンの共存する浸潤突起の形成の消失が確認された。細胞増殖能はコントロールと有意差はなかった。浸潤能に関しては、CrtKD では MMP-2 活性が著明に低下し、matrigel invasion assay を用いた間質浸潤能も有意に低下していた。また、HMVEC (Human Microvascular Endothelial Cell) を用いた invasion assay では、CrtKD で血管内皮細胞間隙への浸潤能が有意に低下していた。さらに、ヌードマウスに CrtKD と YTS-1 の細胞株をそれぞれ尾静注して、肺転移の形成を観察したところ、YTS-1 は多数の肺転移巣を形成したのに対して、CrtKD は肺転移巣を形成しなかった。以上の結果から、コータクチンの発現が膀胱癌細胞の血行性転移に重要な役割を果たしているとは結論づけている。</p> <p>本研究は、浸潤性膀胱癌細胞株のコータクチンをノックダウンすることで浸潤突起形成が阻害され、浸潤能ならびに転移形成能が低下するとの血行性転移分子機構を明らかにした点で新規性の高い論文であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Molecular Medicine Reports に受理 (掲載予定)