

- II-5 カルノシン酸はアミロイドβによる神経系細胞のアポトーシス経路活性化を抑制する
○孟 鵬飛¹ 吉田 秀見¹ 丹治 邦和² 松宮 朋穂¹ 邢 飛¹
早狩 亮¹ 三村 純正³ 伊東 健³ 今泉 忠淳¹
(弘前大・院医・脳血管病態学¹ 同・脳神経病理学² 同・分子生体防御学³)

- II-6 小型魚類の血管・リンパ管系の構築とがん移植モデルの確立
○下田 浩¹ 齊藤絵里奈² 渡邊誠二¹ 浅野義哉²
谷利樹¹ 成田大³ 岡野大輔² 外崎敬和¹
(弘前大・院医・生体構造医科学¹ 弘前大・院医・神経解剖・細胞組織学² 弘前大・院保健・老年保健学³)

- II-7 膀胱癌細胞の血管外脱出過程の解析
須藤-米山美穂子^{1,2} 畠山真吾² 山谷金光¹ 斎藤久夫¹
舟生富寿¹ 中村敏也³ 大山 力² ○坪井 滋^{1,2}
(¹(公財)鷹揚郷腎研究所、²弘前大・院医・泌尿器科学、³弘前大・院保・生体機能科学)

【目的】 血管内に侵入した膀胱癌細胞は、標的臓器である肺で血管外へ脱出し、転移を成立させる。この過程を解析するために、マウス肺転移系による *in vivo* 選別法を用いて、低転移性膀胱癌細胞 KK-47 の集団から、高い血管外脱出能を持つ膀胱癌細胞 KK-47HM4 を単離した。本研究では、この KK-47HM4 を解析して、膀胱癌細胞の血管外脱出過程の分子機構を明らかにすることを目的とした。

【結果】 浸潤性の癌細胞は、浸潤突起と呼ばれる線維状アクチン(F-actin)に富む特殊な膜構造を形成して細胞外基質を分解し、組織浸潤することが知られている。KK-47HM4 細胞を詳細に調べた結果、この細胞は浸潤突起形成を盛んに行うことがわかった。今回、われわれは、cDNA マイクロアレイを用いて、KK-47HM4 細胞で発現が大きく変動している遺伝子を 67 個同定し、そのうちの 2 つ、vimentin と plectin の浸潤性癌細胞における役割について解析した。vimentin は、中間径フィラメントと呼ばれる細胞内骨格の構成成分である。免疫沈降実験と共焦点レーザー蛍光顕微鏡観察の結果、plectin は、F-actin、vimentin 両方と結合することによって、浸潤突起を vimentin 中間径フィラメントにアンカーする働きを持っていることが明らかになった。plectin の発現を shRNA を用いて抑制すると、このアンカー形成が阻害され、浸潤突起形成が起こらなくなった。このことから、plectin のアンカー機能は、浸潤突起形成に必須の役割を果たしていると考えられる。また、この plectin の発現を抑制した癌細胞は、細胞外基質を分解して浸潤する能力、および、血管内皮細胞の層を通り抜ける能力が低く、尾静脈からマウスに注入しても肺転移を起こさなかった。

【結論】 以上の結果から、vimentin と plectin の浸潤性癌細胞における新しい役割が明らかになった。癌細胞は、vimentin と plectin の発現を上昇させる。plectin は、F-actin、vimentin 両方に結合し、浸潤突起を vimentin 中間径フィラメントにアンカーして安定化させる。この安定化された浸潤突起の働きにより、癌細胞は細胞外基質を分解し、血管内皮細胞の層を通り抜けて浸潤する能力を獲得する。今後は、浸潤突起形成メカニズムの研究をさらに進めて癌細胞の浸潤を抑制する治療法や薬剤の開発に繋げていきたい。