

申請者領域・氏名	腫瘍制御科学領域泌尿器腫瘍学教育研究分野 今西 賢悟
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 佐藤 温 副 査 水沼 英樹 今泉 忠淳
(論文題目) Invadopodia formation is essential for transurothelial invasion bladder cancer cells (浸潤突起形成は膀胱癌細胞の尿路上皮浸潤に必須である)	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>癌細胞が原発巣で増殖して浸潤する過程には多段階の複雑な分子機構が存在する。それを制御する方策を講じるためには個々のステップを検討することが重要である。癌細胞が浸潤する際には、浸潤突起形成が必要であり、浸潤突起における F-actin とコータクチンの共発現が重要な意義を持つことが種々のがんで確認されているが、膀胱癌細胞が尿路上皮の間隙を通過する段階での浸潤突起の意義や分子機構については明らかではない。本論文では膀胱癌の浸潤過程における尿路上皮内での浸潤突起に着目してその意義と分子機構検討を試みている。</p> <p>臨床的検討で筋層浸潤膀胱癌は非筋層浸潤膀胱癌に比べ、再発率が高く全生存率は有意に低かった。そこで、膀胱癌患者の手術標本より樹立した培養細胞株、筋層浸潤膀胱癌由来株 YTS-1 および非筋層浸潤膀胱癌由来株 RT-4 を Matrigel invasion assay で浸潤能を検討したところ、筋層浸潤膀胱癌由来株で浸潤能が高かった。また、正常尿路上皮細胞の培養株を用いた invasion assay でも、YTS-1 は RT-4 に比べ、尿路上皮層への浸潤能が高かった。筋層浸潤膀胱癌由来株を共焦点レーザー蛍光顕微鏡で観察した結果、F-actin とコータクチンの共発現が認められ、明瞭な浸潤突起形成の存在が確認された。かつ、gelatin zymography 法での MMP2 活性測定では、高い MMP2 分泌能が確認された。一方、コータクチンの発現を shRNA で抑制した細胞株 cortKD では MMP2 活性は著明に低下していた。さらに、正常尿路上皮細胞の培養株での尿路上皮細胞層への浸潤能も有意に低下していた。コータクチンをノックダウンしたところ浸潤突起形成の阻害、MMP2 分泌能低下より尿路上皮層浸潤能が著明に低下したことから、コータクチン発現のコントロールで浸潤制御の可能性が示唆された。癌細胞浸潤過程は複雑ではあるが、癌細胞浸潤というごく早期のステップにおける分子機構の一端を解明したと結論した。</p> <p>以上より、本研究は尿路上皮細胞における膀胱癌細胞浸潤の解明に大きく寄与する内容であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	Molecular Medicine Reports, 2014.10 受理 (未掲載)