

学位論文の要旨

所属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態修復医学講座	氏名	張 心慧
<p data-bbox="220 506 387 533">主論文の題名</p> <p data-bbox="248 602 1423 674">Tenascin C Induces Epithelial-Mesenchymal Transition-Like Change Accompanied by SRC Activation and Focal Adhesion Kinase Phosphorylation in Human Breast Cancer Cells</p> <p data-bbox="220 736 387 763">主論文の要旨</p> <p data-bbox="188 824 1442 1003">テネイシン-C (TNC)は細胞外マトリックス糖タンパクであり、乳癌浸潤境界部の間質の TNC 高発現は浸潤・転移と相関している。上皮-間葉転換 (EMT) によって、細胞は間葉系の形態を獲得し、運動性が亢進し、癌の浸潤・転移を促進すると知られている。しかし、今まで TNC が乳癌で EMT を誘発する報告はなかった。本研究では乳癌に TNC が EMT like change を引き起こすかどうかの検討を行った。</p> <p data-bbox="236 1046 999 1072">対象は浸潤性乳管癌 35 例と乳癌 cell line: MCF-7, T-47D</p> <p data-bbox="188 1120 1442 1872">まず、35 例の浸潤性乳癌を腫瘍辺縁部での浸潤パターンで Solid と Scattered の 2 グループに分け、TNC 免疫染色を行い、各タイプとも典型的な 3 か所を選んで評価した。予後の悪い Scattered type では、TNC は主に浸潤巣の間あるいは周囲に発現しており、Solid type より明らかに高発現していた。</p> <p data-bbox="188 1272 1442 1682">次に、乳癌 cell line MCF-7, T-47D 細胞を用い、培養液に TNC や TGF-β1/TNC を加えて培養を行った。まず、免疫蛍光法で E-カドヘリンと β-カテニンが細胞質や細胞核に移動し、EMT like change を誘導することを証明した。更に、immunoblot 法で細胞質や細胞核内の E-カドヘリンと β-カテニン定量の増加も確認した。また、TNC が focal adhesion kinase (FAK) のリン酸化を誘導するかどうかをみるために、まず、免疫蛍光法にて、Y397, Y861, Y925 の 3 か所で FAK のリン酸化を確認し、更に immunoblot 法を用いてリン酸化された FAK の 3 か所の定量を行い、増強していることを確認した。また、TNC が SRCY418 のリン酸化に伴う SRC の活性化を誘導するかどうか、免疫蛍光法と immunoblot 法を用い、TNC や TNC/TGF-β1 を投与した群で Y418 のリン酸化が増強していることを確認した。更に、これらの TNC によって引き起こされる EMT 変化は αV インテグリンに対する抗体や SRC kinase inhibitor によって阻害されることも証明した。</p> <p data-bbox="188 1688 1442 1872">以上の結果により TNC は乳癌細胞間接着の損失と細胞の遊走能獲得という EMT-like change を引き起こし、これに、SRC 活性化と FAK リン酸化が関連していることを証明できた。このことはヒトの乳癌において scatered type の癌浸潤境界部における TNC の高発現と関連していると思われ、浸潤境界部のメカニズムは TNC による EMT の影響を受けている可能性を示していると考えられた。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。