

論文審査の要旨

報告番号	総研第 392 号	学位申請者	田中 荘子
審査委員	主査	古川龍彦	学位 博士(歯学)
	副査	坂藤正宏	副査 松口 徹也
	副査	友田 暁	副査 野添 悦郎

Snail1 expression in human colon cancer DLD-1 cells confers invasive properties without N-cadherin expression

(ヒト大腸癌細胞DLD-1におけるSnail1強制発現は、N-cadherinの発現上昇なく浸潤能を増強させる)

上皮細胞の間葉系細胞への変換はEMT (epithelial-mesenchymal transition、上皮-間葉転換) と呼ばれ、がん細胞が浸潤・転移をする際に認められる。すなわち、EMTの結果、細胞はE-cadherinの発現が低下し、その結果、細胞間の接着性を失い、間葉系細胞の特徴であるN-cadherinやfibronectinを発現するようになる。N-cadherinは、神経組織、筋細胞、線維芽細胞等の間葉系細胞において発現し、膀胱、乳房、食道、甲状腺など種々の癌の侵襲性、細胞遊走、転移、および血管形成を増強することが報告されている。

転写因子 Snail1 の過剰発現により EMT を誘導された細胞においても、N-cadherin の発現が増加し、それが細胞の遊走能や浸潤能に関与することがこれまで多くの細胞で報告されてきた。本研究では、ヒト大腸癌細胞株 DLD-1、SW480 に Snail1 発現ベクターを導入し、Snail1 過剰発現により引き起こされる変化を免疫染色、Western blotting, dissociation assay, migration assay, invasion assay、マイクロアレイにより解析した。その結果、以下の現象が認められた。

1. Snail1 の過剰発現により、DLD-1, SW480 は敷石状形態から紡錘形態へ変化した。
2. E-cadherin, occludin, laminin-5 の上皮系マーカーは発現減弱を示したが、N-cadherin, vimentin, fibronectin などの間葉系マーカー発現は、タンパク、mRNA いずれのレベルでも検出されなかった。また、それはマイクロアレイ解析でも裏付けられた。
3. 細胞接着能は低下し、遊走能および浸潤能は上昇した。
4. DLD-1-Snail へ N-cadherin を追加導入したが、遊走能、浸潤能の著明な変化は認められなかった。

以上から、Snail1 過剰発現により、DLD-1 細胞では、形態学的変化、E-cadherin を含む上皮マーカーの発現低下、いくつかの間葉マーカーの発現上昇、遊走性、浸潤能の増加など、EMT の特徴が認められたが、代表的な間葉マーカーである N-cadherin 発現上昇は認められなかった。この結果は、遊走能、浸潤能の増強に N-cadherin、MMP 等以外の何らかの因子が深く関わっていることを示唆している。この点において過去の報告と異なり、EMT のメカニズム解明に一石を投じた点では意義があり、また、非常に興味深い。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。