

平成 28 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	乳癌における EMT を制御する Rho family 低分子量 G 蛋白質の分子機構の解析	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学部 医療薬学科 武田 朋也 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

上皮間葉転換 (EMT ; Epithelial-Mesenchymal Transition) が乳癌の浸潤・運動能獲得に関与することが報告されており、EMT を抑制する薬剤は乳癌の転移を抑制する可能性が考えられる。本研究では、乳癌における EMT を抑制する標的分子を同定することで、乳癌の転移を抑制する薬剤の標的候補を見出すことを目的とする。

2. 研究経過及び成果

EMT を誘導するサイトカインとして、様々な因子が報告されている。当研究室においても、Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) により EMT が誘導されることを報告している (Tsubaki et al., Activation of NF- κ B by the RANKL/RANK system up-regulates snail and twist expressions and induces epithelial-to-mesenchymal transition in mammary tumor cell lines. J Exp Clin Cancer Res, 32, 62, 2013)。そこで、EMT を誘導することが報告されているサイトカインの刺激により、乳癌細胞においても EMT が誘導されるか検討を行った。使用細胞株として、マウス乳癌細胞株及びヒト乳癌細胞株を使用した。その結果、RANKL を含めた数種のサイトカインの刺激により間葉系の細胞に形態変化することを確認し、EMT 関連マーカーである E-cadherin の発現低下及び N-cadherin の発現上昇を認めた。これらのことから、RANKL を含めた数種のサイトカインの刺激により EMT が誘導されることが明らかとなった。

EMT 誘導により運動能及び浸潤能が亢進することが報告されている。そのため、EMT 誘導時に運動能及び浸潤能が亢進するか、Boyden Chamber Assay 法により検討した。その結果、EMT 誘導により乳癌細胞の運動能及び浸潤能が亢進することが明らかとなった。

EMT 誘導に関与する因子を明らかにするために、EMT 誘導時に発現変化する因子を Western blotting により検討を行った。その結果、EMT を誘導した乳癌細胞で数種の転写因子の発現変化を認めた。

以上のことから、RANKL を含めた数種のサイトカインで EMT が誘導され、運動能及び浸潤能が亢進することが明らかとなった。さらに、EMT 誘導時に数種の転写因子が発現変化することを認め、数種の転写因子が乳癌の転移を抑制する標的分子として有用である可能性が示唆された。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

EMT 誘導に発現変化が認められた数種の転写因子を si-RNA 又は阻害剤により、乳癌細胞の運動能及び浸潤能が抑制されるか検討する。さらに、in vivo においても、EMT を誘導する因子を阻害することで、乳癌の転移を抑制するか検討する予定である。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)