

HAI-1発現低下はヒト膵癌細胞のマウス同所移植モデルにおける転移巣形成に関与している

学位名	博士(医学)
学位授与機関	宮崎大学
学位授与番号	17601乙第51号
URL	http://hdl.handle.net/10458/4878

論 文 要 旨

博士課程 甲・乙	第 5 1 号	氏 名	叶 景佳 (Ye, Jingjia)
[論文題名]			
HAI-1 発現低下はヒト膵癌細胞のマウス同所移植モデルにおける転移巣形成に関与している Loss of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 participates in metastatic spreading of human pancreatic cancer cells in a mouse orthotopic transplantation model. <i>Cancer Science</i> , DOI: 10.1111/cas.12306			
[要 旨]			
<p>HGF activator inhibitor type 1(HAI-1) は上皮細胞やがん細胞表面に発現する膜結合型セリンプロテアーゼインヒビターである。HAI-1 は HGF activator、kallikrein 1-related peptidase などの分泌型プロテアーゼや、matriptase、prostasin、hepsin、TMPRSS13 などいくつかの膜結合型セリンプロテアーゼの活性を制御している。これらのうち matriptase は最も重要な標的酵素であり、本酵素は protease-activated receptor 2 (PAR2)、pro-urokinase、proHGFなどを活性化することが知られている。</p> <p>我々は膵癌細胞株 SUIIT-2 の高転移亜株である S2-CP8 は、親株である SUIIT-2 と比較して HAI-1 の発現が低下すると共に、上皮間葉転換の形質を有していることを報告した。今回、テトラサイクリンによって HAI-1 発現の誘導が可能な S2-CP8 細胞を作成し、HAI-1 発現が膵癌細胞の浸潤と転移に及ぼす影響を検証した。</p> <p>Matrigel invasion assay において S2-CP8 は親株 SUIIT-2 に比して浸潤能が亢進していたが、これは HAI-1 発現により回避された。この HAI-1 発現低下に伴う S2-CP8 細胞の浸潤能亢進は、matriptase の発現抑制や PAR2 アンタゴニストの投与により有意に緩和されたことから、matriptase による PAR2 活性化が関与していると考えられた。</p> <p>次にヌードマウス膵内同所移植モデルを用いて、HAI-1 発現が膵癌の転移に及ぼす影響を解析した。S2-CP8 コントロール群では 50% に遠隔転移を認めたが、HAI-1 発現群には遠隔転移を認めなかった。また、HAI-1 発現群において形成された腫瘍サイズは有意に小さい傾向が認められた。</p> <p>これらの結果は、HAI-1 が膵癌細胞の浸潤と転移に対して抑制的機能を有していることを示している。</p> <p>(参考論文) Ye, J., Cheng, H., Wang, Y., Cao, J.: Down-regulation of HAI-1 is associated with poor-differentiation status of colorectal cancer. <i>Human Cell</i>, in press (DOI 10.1007/s13577-013-0074-7)</p>			
備考 論文要旨は1, 000字程度にまとめるものとする。			