

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	石 川 知 樹
主 論 文 題 名				
Twist2 functions as a tumor suppressor in murine osteosarcoma cells (マウス骨肉腫細胞においてTwist2は腫瘍抑制因子として機能している)				
(内容の要旨)				
<p>上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) は転移能力の獲得など癌の悪性化に寄与している。EMTはEMT関連転写因子により調節されており、これら転写因子は上皮系腫瘍において癌の悪性化に関与していることが知られている一方で、間葉系腫瘍におけるこれら転写因子の役割は明らかとなっていない。本研究において、私はヒト臨床骨肉腫において正常骨髄間質細胞に比較しTwist2の発現が抑制されていること、マウス骨肉腫細胞においてTwist2の発現量と腫瘍形成能が負に相関していることを見出した。腫瘍形成能が高いマウス骨肉腫細胞にTwist2を強制発現させたところ、<i>in vitro</i>においてはわずかな増殖抑制を示すのみであったが、<i>in vivo</i>における腫瘍形成は顕著に阻害された。反対に、腫瘍形成能が低いマウス骨肉腫細胞においてTwist2の発現を抑制したところ、<i>in vivo</i>における腫瘍形成が促進された。これら結果は、Twist2がマウス骨肉腫において腫瘍抑制因子として機能していることを示している。さらに、Twist2はマウス骨肉腫細胞において腫瘍抑制因子として報告のあるFibulin-5の発現を誘導することを見出した。Fibulin-5は血管および間質細胞など腫瘍内微小環境に影響を与え腫瘍抑制因子として機能することが報告されている。Twist2を強制発現させたマウス骨肉腫細胞の培養上清をマウス胎児線維芽細胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) に処理することにより、MEFにおけるMMP9の発現抑制および浸潤抑制が認められた。さらに、マウス骨肉腫細胞の<i>in vivo</i>腫瘍組織において、Twist2の強制発現によりMMP9の発現が抑制されていた。</p> <p>これらの結果は、Twist2はFibulin-5の発現を介し腫瘍内微小環境の形成を阻害し、腫瘍形成能を抑制していることを示している。</p>				