

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	河 田 卓 也
主 論 文 題 名 EMID1, a multifunctional molecule identified in a murine model for the invasion independent metastasis pathway (浸潤を必要としない転移様式を示すマウス乳がんモデルに同定された多機能分子 EMID1の研究)				
(内 容 の 要 旨) 転移はがんの悪性形質を決定する重要な因子である。がんの根治には転移を標的とした治療戦略が必要だが、その機序は十分に解明されていない。一般的に転移はがん細胞の浸潤性を必要とし、脈管壁を破壊し浸潤することで引き起こされると考えられている。一方、がん細胞が脈管壁を破壊することなく脈管内に侵入する転移様式invasion independent metastasis pathwayの存在がマウス乳がんモデルにより明らかとなった。本研究は、このマウスモデルによるがん転移分子機序の解明を目的とした。マウス乳がんから採取した高転移、低転移細胞株を用いた発現解析により同定された転移促進候補分子の一つがEMI domain-containing protein 1 (EMID1) である。EMID1はマウス胚発生中に一過性発現する分子として報告されたが、機能や発現分布について報告はない。本研究では腫瘍細胞のEMID1遺伝子を過剰発現またはノックダウンし、細胞増殖、浸潤性、細胞基質間接着など転移に関わる性質への影響を検討した。さらに、ヒト正常組織やがん組織におけるEMID1タンパク質の発現を免疫組織化学的に解析した。 実験はマウス乳がん細胞株から作製した低転移細胞 (66LM、66-4) と高転移細胞 (66HM) を用いた。EMID1はmRNAレベルで66LM、66-4よりも66HMに発現が高かった。66-4にEMID1発現ベクターを導入し、安定高発現細胞 (66-4-EMID1) を、66HMにsiRNAを導入しEMID1ノックダウン細胞を作製した。これらを用いたin vitroの実験でEMID1が細胞増殖やcell cycleを促進し、遊走や浸潤を抑制することを示した。66-4-EMID1はsub-confluentで細胞質突起が減少し、actin stress fiber形成が阻害された。66-4-EMID1はconfluent培養後にdishから剥離し、スフェロイドを形成した。Confluent状態ではEMID1はdish面に羽毛状に沈着し、細胞剥離後のdishには新たに撒いた細胞が接着しないことから、dish面のEMID1タンパク質は細胞-基質間接着を阻害すると考えられた。In vivoでは、EMID1はマウス腫瘍胞巣と間質の境界部に線状に局在した。ヒト正常組織では、EMID1は膵ランゲルハンス島β細胞、胃底腺主細胞に局限した発現を示した。また、乳癌や肺扁平上皮癌などのヒトがん組織にEMID1発現を認めた。 EMID1は、細胞内では細胞増殖を促進し、遊走能・浸潤能を抑制する機能を持ち、細胞外では基質に沈着し、細胞-基質間接着を阻害する機能を持つ多機能タンパク質であることが示された。また、EMID1は正常組織での発現が限定的で、がん組織では高頻度に発現することから、がんの新しい治療標的となる可能性が示された。				