

Vinculin negatively regulates transcription of MT1-MMP through MEK/ERK pathway

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43536

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2491 号 氏名 吉本 泰祐

論文審査担当者 主査 川尻 秀一



副査 善岡 克次



吉崎 智一



学位請求論文

題 名 Vinculin negatively regulates transcription of MT1-MMP through MEK/ERK pathway
(Vinculin は MEK/ERK 経路を介して MT1-MMP の転写を抑制的に制御する)
掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications 第 455 巻第 3-4 号
251 頁～255 頁 平成 26 年 12 月掲載

これまでの研究報告から、細胞膜裏打ちタンパクである Vinculin は PTEN を維持・安定化することで MT1-MMP の細胞膜表面での発現、ひいてはがんの浸潤に対して抑制的に関与していると考えられる。しかし、多くのがん細胞において PTEN の発現には異常が認められている。そのため、本研究では Vinculin が PTEN の安定化以外の機能でも MT1-MMP の活性制御やがんの進行調節に関与している可能性について検討した。すなわち PTEN を発現していないヒト舌癌由来細胞株である HSC-4 細胞に対して、RNA 干渉法により Vinculin をノックダウンする事で生じる MT1-MMP の発現や細胞運動への影響について、ゼラチンザイモグラフィ法、ウェスタンブロット法、定量的リアルタイム PCR 法およびタイムラプスイメージング法を用いた細胞運動の解析などによって検討した。その結果、Vinculin ノックダウン細胞では MT1-MMP の発現が亢進しており、それに伴って潜在型 MMP-2 の活性化の亢進も確認された。この MT1-MMP の発現および潜在型 MMP-2 活性化の亢進は MEK 阻害剤である PD98059 によって阻害された。また、I 型コラーゲン上での細胞運動を観察したところ、Vinculin ノックダウン細胞ではコントロール細胞と比較して、移動距離の長い細胞の占める割合が多く運動能が亢進していることが確認された。なお、その運動能の亢進は MMP 阻害剤である BB94 によって阻害された。これらの実験結果から、Vinculin は PTEN の安定化以外にも MEK/ERK 経路を介して MT1-MMP の発現を抑制的に調節していることが明らかとなった。また、それに伴って MMP-2 の活性化や細胞運動に対しても抑制的に関与するという Vinculin のがん抑制因子としての新規機能を見出した。以上より本論文は、がん抑制因子 Vinculin の新規機能を解明したものであり、医学博士の学位に値すると評価された。