

Expression of dominant negative form of Ets-1 suppresses fibronectin-stimulated cell adhesion and migration through down-regulation of integrin  $\alpha 5$  expression in U251 glioma cell line

著者	Kita Daisuke
著者別名	喜多, 大輔
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
巻	平成14年7月
ページ	12
発行年	2002-07-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15678">http://hdl.handle.net/2297/15678</a>

学位授与番号	医博甲第1494号
学位授与年月日	平成13年10月31日
氏名	喜多大輔
学位論文題目	Expression of Dominant Negative Form of Ets-1 Suppresses Fibronectin-stimulated Cell Adhesion and Migration Through Down-regulation of Integrin $\alpha 5$ Expression in U251 Glioma Cell Line (神経膠腫細胞株U251において、Ets-1ドミナントネガティブ変異体発現によりインテグリン $\alpha 5$ の発現が低下し、ファイブロネクチン刺激による細胞の接着能と運動能が抑制される。)
論文審査委員	主査 教授 原田 文夫 副査 教授 加藤 聖 教授 山田 正仁

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

転写因子 Ets family は、プロテアーゼ、接着因子、増殖因子などの転写制御を行っている。近年、悪性神経膠腫で Ets-1 が高発現しており、uPA など数種の浸潤関連遺伝子の転写制御を行っていることが明らかにされた。本研究では神経膠腫浸潤機構における Ets-1 の作用機序解明を目的として、Ets-1 を高発現するヒト神経膠腫細胞株 U251 に、Ets-1 ドミナントネガティブ変異体遺伝子 (Ets-DN) を導入し、細胞接着、遊走、細胞内シグナル伝達機構に及ぼす影響、*in vivo* での腫瘍転移抑制効果につき検討を行った。またこの結果を踏まえ、脳腫瘍の臨床検体における Ets-1 とインテグリンの発現についても検討した。得られた結果は、以下のように要約される。

- 1 Ets-DN 導入 U251 株 (U251-DN) は、ファイブロネクチン上で細胞接着、細胞伸展、細胞骨格形成および細胞遊走能の低下を示した。
- 2 U251-DN ではファイブロネクチン刺激による接着斑キナーゼのリン酸化が低下していたことから、ファイブロネクチンによる細胞内シグナル伝達機構の活性化が抑制されていると考えられた。
- 3 U251-DN において、ファイブロネクチンレセプターのサブユニットであるインテグリン $\alpha 5$ の発現が低下していた。
- 4 臨床検体において、神経膠腫の悪性度とインテグリン $\alpha 5$ および Ets-1 の発現量に相関があり、両分子の発現量にも正の相関が確認された。
- 5 受精鶏卵を用いた実験で、U251-DN では肝転移が殆ど起こらず、Ets-DN の *in vivo* での転移抑制効果が示された。

以上より、神経膠腫におけるインテグリン $\alpha 5$ 転写活性調節機構への Ets-1 の関与が明らかとなった。また、Ets-DN 発現株でのインテグリン $\alpha 5$ の発現低下が細胞内シグナル伝達機構の抑制を引き起こし、浸潤に必須の機構である細胞接着、細胞骨格形成、細胞遊走を抑制することが示唆された。

本研究は神経膠腫浸潤機構の解明に重要な知見を与えるとともに、転写因子の変異体遺伝子を用いた神経膠腫浸潤に対する遺伝子治療法の可能性を示唆しており、神経腫瘍学の発展に寄与する価値ある労作と評価された。