

Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今尾, 哲也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15450

学位授与番号	医博甲第1343号
学位授与年月日	平成11年1月31日
氏名	今尾 哲也
学位論文題目	Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer
論文審査委員	主査 教授 佐藤 博 副査 教授 中西 功夫 教授 山本 健一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

本研究では転移関連遺伝子の発現強度の異なる3種類のヒト膀胱癌由来細胞株T24, RT4およびKK47を用いて, 2つのin vivo転移実験モデルにより転移関連因子の発現と浸潤・転移能との関連について解析した。さらにヒト膀胱癌の臨床材料について転移関連因子の発現を解析し, 膀胱癌の進展における転移関連因子の発現の意義を検討した。3種類のヒト膀胱癌由来細胞株の培養条件下における転移関連因子の遺伝子発現をRT-PCR法を用いて解析した結果, 浸潤癌由来であるT24細胞においてはc-ets-1, ウロキナーゼシステム, マトリックスメタロプロテアーゼ, インテグリン- $\alpha 2$ および- $\alpha 3$ の強発現が認められたのに対して, 表在性癌由来であるKK47細胞とRT4細胞ではそれらの発現は減弱していた。一方, 細胞間接着因子であるE-カドヘリンのmRNAの発現はRT4細胞で最も強く, その蛋白質はRT4細胞のみに確認された。受精鶏卵を用いた腫瘍細胞の静脈内投与による肝転移能の検討では, T24細胞とRT4細胞では転移巣の形成が確認されたが, KK47細胞では転移は認められなかった。RT4細胞においては肝転移巣で種々の転移関連因子の発現誘導が認められた。RT4細胞の転移成立にはトリプシン処理によるE-カドヘリン機能の喪失が寄与すると考えられた。スキッドマウスを用いた同所移植腫瘍モデルにおける浸潤・転移能の検討では, T24細胞では膀胱壁への浸潤性増殖, および肺転移が認められた。RT4細胞の移植腫瘍においては種々の転移関連因子の発現誘導が認められたが, 膀胱壁においては非浸潤性増殖像を呈し肺転移は認められなかった。このモデルにおいて転移が成立する最も重要な因子はE-カドヘリンの機能の喪失であることが示唆された。原発性膀胱癌の表在性および浸潤性癌における転移関連因子のmRNA発現を解析した結果, 浸潤性癌でE-カドヘリンの発現低下が著明であった。原発性膀胱癌の免疫組織化学染色では, E-カドヘリン蛋白質の発現低下および消失は, 腫瘍の浸潤度, 異型度と有意な相関が認められた。以上の結果から, E-カドヘリンは膀胱癌の浸潤・転移に関わる極めて重要な因子であることが示唆された。本研究は膀胱癌の治療戦略を考える際にその標的としてE-カドヘリンが重要であることを示唆するものであり, 泌尿器科腫瘍学に寄与する労作と評価された。