

主 論 文 要 旨

2010年 12月 24日

論文題名 **FXVD3 の TGF- β シグナルを介した転写制御と
乳がんにおける過剰発現に関する研究**

ふりがな やまもと ひろと
学位申請者 山本 裕人

主論文要旨

FXVD3 は乳がんで過剰発現する mRNA として同定されたが、がんの発生に果たす役割については研究がなされていなかった。本研究では、TGF- β シグナルによって上皮間葉転換と細胞増殖の停止が誘導されるヒト正常乳腺細胞株 MCF-10A を用いて、FXVD3 mRNA の発現が TGF- β シグナルを介して制御されているのか検討した。MCF-10A が上皮形態を示す時にみられる FXVD3 の細胞膜上の発現は TGF- β シグナルによって低下した。TGF- β シグナルを阻害する T β R-I や Smad3 の阻害剤を処理すると、FXVD3 mRNA の発現低下は起こらなかった。さらに、TGF- β シグナルによって発現が誘導される ZEB1/ δ EF1 の発現を siRNA で阻害すると FXVD3 mRNA の発現低下が抑制された。一方、MCF-10A と乳がん細胞株 MCF-7 では、FXVD3 の発現を siRNA で抑制しても上皮間葉転換は誘導されなかったが、細胞増殖の遅延が観察された。以上の結果より、FXVD3 は上皮間葉転換に伴い発現量が低下するが、それ自身が TGF- β シグナルを介して直接に上皮間葉転換に関与するのではなく、細胞増殖に関与することが示唆された。

FXVD3 には 2 つのアイソフォーム (FXVD3a と FXVD3b) が存在するが、これまでのがんにおける FXVD3 mRNA の発現に関する報告では、いずれもアイソフォームを区別していなかった。本研究において FXVD3 アイソフォームの発現量を分別して調べた結果、ヒト正常組織、およびがん細胞株で発現する主なアイソフォームが FXVD3a であることを見出した。また、ヒト乳腺組織における FXVD3 タンパク質の発現やがん化に伴う発現量の変化を検討するために、抗 FXVD3 抗体を用いて免疫組織染色を行った。その結果、良性病変の乳腺症、線維線腫、葉状腫瘍では発現量が低く、がん腫の非浸潤性乳管がんや浸潤性乳管がんでは顕著な過剰発現が認められた。また、MCF-7 を用いて FXVD3b の RNA 干渉実験を行ったところ細胞増殖の遅延は認められず、FXVD3a の発現抑制が細胞増殖の遅延に関与することを明らかになった。以上の結果より、乳がんではがん化に伴い FXVD3a タンパク質の発現量が上昇し、細胞増殖を促すことが示唆された。