

論文内容の要旨

報告番号		氏名	大田 正秀
ADAM23 is downregulated in side population and suppresses lung metastasis of lung carcinoma cells Side populationにおいて発現抑制されているADAM23は、肺癌の転移を抑制している			

論文内容の要旨

近年、癌幹細胞または癌開始細胞と呼ばれる、強い自己複製能と腫瘍形成能を持つ細胞の存在が提唱されており、フローサイトメトリーを用いて得られるSide population (SP) と呼ばれる少数の細胞集団に含まれている可能性があると言われている。

癌幹細胞の維持には、細胞周囲の微小環境が重要とされており、細胞周囲微小環境に関連の大きいADAM/ADAMTS/MMP分子の発現を、ヒト肺腺癌細胞株A549のSP細胞とSP以外の細胞集団であるMain population (MP) 細胞にて網羅的に解析した。

MPよりSPで発現が増加している分子はみられなかったが、SPよりMPで有意に発現が増加している分子の中で、ADAM23が最もその差が顕著であった。ADAM23はヒト肺腺癌細胞株4種中2種で、SPにおいて発現が抑制されていた。

ヒト肺腺癌細胞株(A549)にて、ADAM23発現ベクターによる強制発現系・ADAM23shRNAによる発現抑制系を用いて解析したが、ADAM23は、コロニー形成能・接着能・遊走能・肺転移能を低下させた。ADAM23強制発現で低下したコロニー形成能・接着能は抗ADAM23抗体処理で回復し、同じく低下した接着能はADAM23のDisintegrin domainと同一アミノ酸配列のペプチド処理でも回復した。また、コロニー形成能・接着能・遊走能は、抗インテグリン $\alpha v \beta 3$ 抗体処理で著明に低下した。よって、ADAM23はDisintegrin domainを介してインテグリン $\alpha v \beta 3$ の作用を阻害することで、接着能等を低下させると考えられた。また、ADAM23発現抑制系では腫瘍形成能も亢進し、癌幹細胞に関連する遺伝子(AKRC1/2, TM4SF1, NR0B1)も高発現していた。

インテグリン $\alpha v \beta 3$ の作用抑制を介したADAM23の肺癌の転移抑制作用・腫瘍形成抑制作用は治療応用が期待される。また、ADAM23はインテグリン $\alpha v \beta 3$ を介して癌幹細胞の維持・分化にも関与している可能性があり、さらなる研究が望まれる。