

がんの湿潤・転移と $\alpha 3 \beta 1$ インテグリン-マトリックス相互作用

星薬科大学・辻 勉

がん細胞におけるインテグリン等の細胞接着分子の異常な発現は、細胞外マトリックスとの相互作用に変化をもたらし、がん細胞の異常な振る舞いと密接に関係すると考えられている。胃がん、肝がん、メラノーマにおいては、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンの高発現とがん細胞の浸潤・転移との相関性が認められている。私達は、細胞接着、運動、浸潤における $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンと高親和性リガンドであるラミニン5 (LM5) との相互作用の役割について解析しており、本シンポジウムでは、胃がんの腹膜播種形成や肝がん細胞の運動性・浸潤性との関連について報告する。

1. 胃がんの腹膜播種転移における $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンの関与：マウスの腹膜播種モデルで抗 $\alpha 3$ インテグリン抗体が 転移巣の形成を抑制することや、単離したマウス腹膜や腹膜中皮細胞の単層培養系に対する胃がん細胞の接着に $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンの関与が示された。また、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンと LM5 の相互作用により胃がん細胞の擬似基底膜マトリゲルへの浸潤が促進されること、そしてマトリックス・メタロプロテナーゼ (MMP)-9 の発現と放出が亢進することがわかり、マトリックス分解を介しての細胞浸潤を高めることが考えられた。

2. $\alpha 3$ インテグリンの発現による肝癌細胞の接着性および運動性の変化：肝細胞がん (HCC) 細胞株 HepG2 を TGF- $\beta 1$ で刺激することにより、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンの発現および細胞の浸潤能が亢進することが報告されている。このような細胞形質の変化における $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンの役割を調べるため、HepG2 細胞にこのインテグリンを強制発現させた細胞を樹立し解析した。その結果、強制細胞では親株に比べ LM5 依存的な浸潤能が高いことがわかり、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンの発現により HCC 細胞の浸潤性が制御される可能性が示された。

3. $\alpha 3$ インテグリンの発現調節について： $\alpha 3$ インテグリン遺伝子の転写調節について検討した。本遺伝子上流領域を用いたルシフェラーゼアッセイの結果、Ets (-133) および Sp (-69) 転写因子結合配列が協調して働いていることが示された。調べた6種類のがん細胞により両配列への依存度には差異が認められた。

以上より、 $\alpha 3 \beta 1$ インテグリンとラミニンの相互作用により、がん細胞の異常な振る舞いの少なくとも一部が影響されることがわかり、この相互作用は悪性形質を制御するための標的となる可能性が考えられる。