

## 論文内容要旨

$\alpha$ -Parvin, a pseudopodial constituent, promotes cell motility and is associated with lymph node metastasis of lobular breast carcinoma

(浸潤突起を構成する  $\alpha$ -Parvin は、乳腺小葉癌において癌細胞の移動を促進しリンパ節転移に関連する)

Breast Cancer Research and Treatment, 144:59–69, 2014.

主指導教員：岡田 守人教授  
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：檜原 淳講師  
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

副指導教員：栗井 和夫教授  
(応用生命科学部門 放射線診断学)

伊藤 正興

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

〔論文内容の要旨〕

癌細胞の原発巣から他臓器への転移では癌細胞の周囲組織への浸潤が先だって行われる。浸潤では細胞の表面に突起状の構造物(浸潤突起)が形成され、浸潤突起が周囲組織へ入り込んだ後にそれを足掛かりとして細胞本体の周囲組織への浸入が起こる。乳癌の浸潤に関わる要因は接着因子である E-cadherin に関するものが種々報告されているが E-cadherin を介さないものについての報告は少ない。乳癌は発生部位により大きく分けて小葉癌と乳管癌に分類され、浸潤性小葉癌は浸潤性乳管癌に比べてリンパ節転移を来しやすいとされる。また、前者では後者と異なり E-cadherin の発現はみられず、組織学的にも特徴ある形態を有しているため、転移において小葉癌特有の分子機構の関与を示唆している。我々は乳腺小葉癌細胞株 MDA-MB-231 の浸潤突起を人工的に再現し、浸潤突起に発現するタンパク質を解析することで、小葉癌の転移に関する分子機構の検討を行った。

癌細胞が周辺組織に浸潤する足掛かりとなる浸潤突起を再現・回収するため、乳腺小葉癌細胞株 MDA-MB-231 を小孔を有する膜上で培養し、小孔を通過する突起構造が形成された時点で excimer laser によって浸潤物を切断した。回収した突起からタンパク質を抽出し、mass spectrometry を用いた 2 次元電気泳動により、癌細胞本体に比べて突起部位で有意に多く発現しているタンパク質として  $\alpha$ -Parvin を同定した。形質転換または RNA interference により  $\alpha$ -Parvin の発現を MDA-MB-231 において増幅もしくは抑制し、wound healing assay、invasion assay、浸潤突起の長さ及び細胞面積あたりの密度を検討したところ、それぞれに応じて細胞の移動能力、浸潤能力、浸潤突起の増幅・伸長能の増減が認められ、 $\alpha$ -Parvin の発現が乳腺小葉癌の浸潤に関与することが示唆された。

さらに手術で切除された乳癌臨床検体において  $\alpha$ -Parvin の発現と病理組織学的な関連性について検討した。乳腺小葉癌 56 例と乳腺乳管癌 21 例を用いて、免疫組織学的化学反応による  $\alpha$ -Parvin の発現の有無を検討した。乳腺小葉癌では 21 例(37.5%)に  $\alpha$ -Parvin の発現がみられたのに対し、乳腺乳管癌 21 例では  $\alpha$ -Parvin の発現は認めなかった。

また乳腺小葉癌では  $\alpha$ -Parvin 発現について、年齢、組織亜型、リンパ節転移、リンパ管浸潤、脈管浸潤、T 因子、核異形度、細胞分裂像数、エストロゲン受容体発現、プロゲステロン受容体発現、人上皮成長因子受容体(HER2)、triple negative 乳癌であるか否かとの関連を調べたところ、 $\alpha$ -Parvin が発現している症例で、リンパ節転移及びリンパ管浸潤が有意に多く認められた。Triple negative の因子を除いた多変量解析でも  $\alpha$ -Parvin の発現がリンパ節転移に有意に関係しており、培養細胞を用いた実験で示唆された  $\alpha$ -Parvin が細胞の浸潤、移動、浸潤突起の増幅・伸長に関与するという現象が、臨床検体ではリンパ管浸潤及びリンパ節転移に関与するという結果で再現された。我々の実験は乳腺小葉癌において  $\alpha$ -Parvin の発現が浸潤突起を介したリンパ管浸潤、リンパ節転移に関与していることが強く示唆しており、乳腺小葉癌の転移機構の解明や新たな治療戦略の開発に寄与するものと考ええる。