

29-0406 W118-4

乳がん細胞の悪性度を与える Ets ファミリー転写因子の影響

○富田 久美子^{1,2}, 櫻井 拓也², 中澤 洋介^{1,2}, 及川 恒之², 望月 正隆¹(¹共立薬大,²佐々木研・細胞遺伝)

Ets ファミリー転写因子は細胞の増殖や発生・分化に関与するのみならず、細胞がん化に重要な役割を果たしている。我々はヒト乳がん細胞 11 系統について、この Ets ファミリー遺伝子の発現を検索したところ、11 系統のうち悪性度が高いとされる細胞株において *Ets-1*, *Ets-2*, *Fli-1* ならびに *ER81* 遺伝子の発現が上昇していること、さらにこの発現パターンは、がんの浸潤に関与する *MMP-1*, *-3*, *-7* および *uPA* 遺伝子の発現と高い相関性があることを見出した。*EIA-F* 等の他の Ets ファミリー遺伝子については相関性はみられなかった。さらに乳がん細胞で実際に活性化されている Ets ファミリー転写因子の同細胞内の機能を検討するため、悪性度の高い MDA-MB231 乳がん細胞に悪性度マーカーと相関がみられた *Ets-1* 遺伝子と相関がみられなかった *EIA-F* 遺伝子ならびに *MMPs* 遺伝子の重要なレギュレーターの一つである *c-fos* 遺伝子の siRNA を用いて、それぞれ単独もしくはそれらを組み合わせて遺伝子発現を抑制した際の Ets ファミリー転写因子の標的遺伝子の発現変化ならびに *in vitro* での細胞浸潤能を検討した。siRNA 導入により *Ets-1* 遺伝子の発現を抑制すると *MMP-1*, *-3*, *-9* および *bcl-2* 遺伝子の発現が低下した。*Ets-1* と *c-fos* 遺伝子の発現を抑制した場合にも同程度の発現低下がみられた *EIA-F*, *c-fos* 遺伝子単独もしくはこれらを組み合わせて発現を抑制した場合にはこれら遺伝子の発現低下はみられなかった。さらに *Ets-1* と *c-fos* の siRNA 導入細胞において Chemoinvasion assay にて細胞の浸潤能を検討したところ、コントロール細胞に比べて細胞の浸潤能の低下がみられた。以上のことから、乳がん細胞において実際に細胞内において *Ets-1* は *MMPs* の発現を介して細胞の悪性度に関与していることが示唆された。