

27H-pm07

RANK/RANKL による NF- κ B 活性化を介した EMT 誘導に基づく浸潤促進効果

○武田 朋也¹, 椿 正寛¹, 畠岡 弘高¹, 坂本 洗太郎¹, 藤田 亜里沙¹, 小川 直希^{1,2}, 眞下 恵次^{1,3}, 藤原 大一郎^{1,3}, 山添 謙⁴, 阪口 勝彦³, 石坂 敏彦², 西田 升三¹ (¹近畿大薬・薬物治療, ²市立堺病院薬, ³日本赤十字和歌山医療センター薬, ⁴近畿大病院薬)

<目的>がん細胞での上皮間葉転換 (EMT)による運動性や浸潤性の亢進はがんの進行及び転移に重要な要因である。また、乳癌には RANK が発現しており、病態の進行に伴い発現が増加することが報告されており、そのリガンドである RANKL が EMT を誘導する可能性が考えられる。そこで今回、乳癌細胞株を用いて EMT と RANK/RANKL システムの関係性について検討を行った。<方法>各種 mRNA 発現は real time PCR、タンパクの活性は western blotting にて検出した。運動能及び浸潤能は Boyden chamber assay 及び Matrigel invasion assay にて確認した。<結果>RANKL 刺激による形態変化が起こるか検討を行ったところ、間葉系様の形態変化が見られ、EMT における重要な転写因子である Snail、Twist の上昇、上皮系マーカーである E-cadherin の減少、そして、間葉系マーカーである N-cadherin、Vimentin の上昇が見られた。また、EMT 誘導後、細胞運動及び浸潤が亢進することを確認した。RANK 下流の活性動態を確認したところ、NF- κ B p65 の核移行が促進することを明らかにした。さらに、NF- κ B 阻害薬により RANKL 誘導 EMT が抑制されることを認めた。<考察>以上の結果より、RANK/RANKL システムの活性化は EMT を誘導し、これには NF- κ B p65 の核移行が重要であることが明らかとなった。これらのことから、RANK/RANKL 及び NF- κ B が乳癌における予後不良を克服する重要なターゲット因子となることが示唆された。