

論文内容要約

論文題目

腎癌において *Ankrd1* は細胞遊走に関与する

責任講座： 腎泌尿器外科学講座

氏名：高井 優季

【要約】

【背景、目的】腎癌は低ステージの根治手術後であっても長期経過後に遠隔転移を来すことが稀でなく、腎癌における転移形成機序の解明は重要な課題である。近年、様々な癌腫で *Ankrd1* が腫瘍促進的に機能し、上皮間葉転換 (EMT) 促進に働くことが報告されている。本研究では腎癌における *Ankrd1* の機能を解析した。

【方法】山形大学医学部附属病院のコホートで腎癌切除標本の *Ankrd1* 発現と臨床的因子の検討を行った。ヒト腎癌細胞株で *Ankrd1* をノックダウンし細胞生存への関与を検討した。また、細胞遊走、浸潤試験により細胞の運動性への影響を検討した。免疫蛍光染色、免疫沈降法によりタンパク間相互作用や細胞骨格の変化を検討した。

【結果】ヒト腎癌細胞株において、*Ankrd1* は YAP による発現調節を受けており、細胞密度が低い状態でより高発現となることがわかった。そして *Ankrd1* が高発現となる細胞が低密度のときにのみ *Ankrd1* ノックダウンで細胞生存活性が低下した。また細胞株によっては ERK5 による発現制御を受けていた。*Ankrd1* のアポトーシス・細胞周期への明確な関与は確認されず、腎癌細胞の生存に対する *Ankrd1* の影響は大きくないものと推察された。

Ankrd1 ノックダウンにより腎癌細胞の遊走、浸潤能が低下し、逆に強制発現で遊走、浸潤能は上昇した。一方 *Ankrd1* の発現を変化させても EMT 関連分子の発現には影響を与えなかった。ヒト腎癌細胞株 786-O にホルボーリエステルを添加し細胞遊走をトリガーすると、ストレスファイバーが消失し Lamellipodia が形成されるが、*Ankrd1* ノックダウンによりこれが阻害された。また Lamellipodia 上で F-アクチンと *Ankrd1* が共局在しており、免疫沈降法では *Ankrd1* とアクチンの結合が確認された。さらに接着斑の制御に関わる Talin-1 との結合も確認された。Talin-1 はインテグリンとアクチンを架橋し、インテグリンを活性化して細胞接着、遊走に関与することが知られている。*Ankrd1* のノックダウンでインテグリン経路の FAK、Src のリン酸化が阻害されることもわかった。

原発巣、転移巣ともに切除された 20 例の検体を用いた免疫組織化学染色では、転移巣で原発巣よりも有意に *Ankrd1* の発現が高かった。また *Ankrd1* の発現とグレードおよび T ステージとの間に関連性はなく、病理学的悪性度とは独立して転移形成に寄与している可能性が示唆された。

【結論】腎細胞癌において、*Ankrd1* は Talin-1 およびアクチンと相互作用し、アクチンリモデリングを介して腎癌細胞の遊走、浸潤および転移形成に関与している。