

番号 FP00701017

研究課題名 喫煙が癌の浸潤・転移に及ぼす影響に関する研究:血液凝固関連分子の解析

助成期間 2005-2007

要旨 [目的]血液凝固関連因子が癌細胞の増殖や浸潤・転移に深く関与することが明らかにされつつある。一方、喫煙により、血中を循環する外因系の血液凝固開始因子 tissue factor(TF)が誘導され、逆にその抑制因子である TFPI の発現は低下するとの報告がある。これらの事実に着想を得て、本研究では、喫煙が癌の浸潤・転移にあたえる影響を解明することを目的とする。

[方法]培養ヒト癌細胞、遺伝子導入で樹立した血液凝固第Ⅶ因子(fⅦ)高発現細胞を用いて、喫煙により誘導される TFと直接結合し血液凝固反応を開始するfⅦの発現、およびTF-Ⅶ複合体と癌細胞の運動能・浸潤能の関係を解析する。また、発現解析の結果明らかとなった、異所性にfⅦ遺伝子を発現する培養癌細胞等を用いて、その発現メカニズムを解明する。

[結果]肝細胞特異的とされるfⅦが多種類の癌細胞で産生され、特に乳癌細胞で高い発現があること、異所性fⅦは膜表面で活性化TF-Ⅶa複合体を形成していること、低酸素状態ではfⅦの発現が多くの癌細胞に誘導されること、異所性fⅦが*in vitro*で癌細胞の運動・浸潤能を高めることを明らかにした。また、運動能、浸潤能の亢進には、凝固第X因子の活性化を介して主にGタンパク質共役型受容体PAR-1を起点とする情報伝達に関与している可能性が高いことが示唆された。更に、この癌細胞による非生理的なfⅦ発現には、転写因子のSp-1及びEgr-1が関与し、生理的な肝細胞での発現解析で報告されているHNF4やsilencer elementの関与は無いが、僅かであることも明らかにされ、その発現制御に有用な結果と思われる。

[結論]本研究によりTF-Ⅶa複合体が癌細胞の運動能、浸潤能の亢進に積極的に関与すること、多数の癌細胞がfⅦを発現していること、その発現が低酸素状態で増強されることなどが明らかとなり、当初の予想以上に、喫煙により血中に誘導されるTFが癌細胞の運動・浸潤のバイオロジーに何らかの影響を与える可能性が高まったといえる。次のステップとして、動物実験などによる直接的な喫煙の影響の検証が必要である。