

Title	Wnt5a/Ror2mシグナルによる悪性骨肉腫の浸潤・転移制御
Author(s)	西田, 満
Citation	癌と人. 37 P.38-P.39
Issue Date	2010-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23585
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

Wnt5a/Ror2 シグナルによる悪性骨肉腫の浸潤・転移制御

西 田 満*

骨肉腫は小児に好発する悪性腫瘍で、診断時に30%の症例に転移を認めます。5年生存率は転移がない場合は60～70%ですが、転移がある場合は20～30%と、予後は転移の有無により大きく左右されます。したがって転移を抑制することが、骨肉腫の治療成績改善にとってとても重要です。私はこれまでに、Wnt5aと呼ばれる分泌タンパク質とその細胞表面受容体であるRor2の機能について研究を行ってきましたが、この研究の過程で、Wnt5aとRor2の両方が骨肉腫細胞において高発現していることを見出しました。Wnt5aは胃がんや悪性黒色腫などで発現が亢進しており、それらの浸潤・転移を促進する作用を持っていることが報告されています。そこで私は、骨肉腫細胞の浸潤・転移にWnt5a-Ror2シグナルが関連しているのではないかと考え検討を行いました。

本研究では恒常的にWnt5aとRor2を発現しているヒト骨肉腫細胞株SaOS-2を用いました。まず、siRNAによるRor2またはWnt5aの発

現抑制による浸潤能の変化について検討しました。マトリゲル浸潤解析の結果、Ror2発現抑制細胞はコントロール細胞に比べて有意に浸潤能が低下していることが観察されました。また、Wnt5a発現抑制細胞においても、浸潤能の低下が認められました。一般に浸潤能を有するがん細胞をゼラチンなどの細胞外基質上で培養すると、細胞外基質を分解しながら伸長する突起構造が観察されます。このような突起は浸潤突起と呼ばれ、がん細胞が組織内に浸潤する際に必須な役割を担っています。私は、浸潤突起形成能を評価するため、蛍光標識した細胞外基質上でSaOS-2細胞を培養し、細胞外基質の分解による蛍光の消失を蛍光顕微鏡によって検出しました。その結果、浸潤突起を形成した細胞の割合は、Ror2またはWnt5aの発現抑制によって顕著に低下することが明らかになりました。以上より、Wnt5a-Ror2シグナルが浸潤突起形成、細胞外基質の分解を誘導し、浸潤過程に重要な役割を担っていることが示唆されました。

次に Wnt5a-Ror2 シグナルが如何にして浸潤能を促進するのかについて検討するため、Ror2 の発現抑制によって発現が変動する遺伝子を DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析しました。その結果、Ror2 の発現抑制により Matrix Metalloproteinase (MMP)-13 の発現が 0.29 倍に減弱することが明らかになりました (大阪バイオサイエンス研究所 (現、広島大学)、内匠透先生との共同研究)。MMP は細胞外基質などを分解するプロテアーゼであり、様々な MMP が様々ながん細胞の浸潤・転移に重要な役割を担っていることが知られています。その後の解析で、Ror2 のみならず Wnt5a の発現抑制によっても MMP-13 の発現が低下することが確認されました。この結果は、Wnt5a-Ror2 シグナルの恒常的活性化が MMP-13 の発現亢進に寄与していることを示唆しています。次に、実際に MMP-13 が SaOS2 細胞の浸潤に関与しているかどうかを検討するため、siRNA を用いて MMP-13 の発現を抑制し、その浸潤能に対する影響を解析しました。その結果、MMP-13 発現抑制細胞では、Ror2 や Wnt5a の発現抑制細胞と同様に、浸潤能と浸

潤突起形成能が低下していることが確認されました。さらに、血清飢餓状態の SaOS2 細胞に Wnt5a 刺激を与えた結果、MMP-13 の発現亢進と浸潤突起形成の促進が認められました。この浸潤突起形成は MMP-13 特異的阻害剤 (CL-82198) によって抑制されました。以上の結果から、SaOS2 細胞において Wnt5a-Ror2 シグナルは MMP-13 の遺伝子発現を介して浸潤を促進することが明らかになりました。

本研究は、Wnt5a-Ror2 シグナルが骨肉腫細胞の浸潤を制御することをはじめて示したものであり、骨肉腫の浸潤機構の解明にとって重要な知見になるだけでなく、Wnt5a-Ror2 シグナルを標的とした診断法や治療法の開発を目的とした研究にも発展することが期待されます。

最後になりましたが、本研究を遂行するに当たり、財団法人大阪癌研究会より平成 20 年度一般学術研究助成金を賜り、深く感謝申し上げます。

*神戸大学大学院医学研究科 細胞生理学分野
平成 20 年度一般学術研究助成金交付者