TSG101は、MMP-9 mRNAの発現を介して浸潤能に関与する

Xu Bin Sai＊＊、牧山智彦＊、坂根　洋、堀井幸美＊、平石秀幸＊＊、白瀧博通＊

BMC Cancer, **15**:933 (2015)

TSG101, a tumor susceptibility gene, bidirectionally modulates cell invasion through regulating MMP-9 mRNA expression.

Xu Bin Sai, Tomohiko Makiyama, Hiroshi Sakane, Yukimi Horii, Hideyuki Hiraishi, and Hiromichi Shirataki

ABSTRACT: (Backgoround) Tumor susceptibility gene 101 (TSG101) was initially identified in fibroblasts as a tumor suppressor gene but subsequent studies show that TSG101 also functions as a tumor-enhancing gene in some epithelial tumor cells. Although previous studies have unraveled diverse biological functions of TSG101, the precise mechanism by which TSG101 is involved in carcinogenesis and tumor progression in a bidirectional and multifaceted manner remains unclear.
(Methods) To reveal the mechanism underlying bidirectional modulation of cell invasion by TSG101, we used RNA interference to examine whether TSG101 depletion bidirectionally modulated matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression in different cell types.
(Results) TSG101 depletion promoted cell invasion of HT1080 cells but contrarily reduced cell invasion of HeLaS3 cells. In HT1080 cells, TSG101 depletion increased both baseline and phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced MMP-9 secretion through enhancing MMP-9 mRNA expression, but did not affect the expression or activation of MMP-2. In contrast, TSG101 depletion decreased PMA-induced MMP-9 secretion through reducing MMP-9 mRNA expression in HeLaS3 cells. TSG101 depletion had little impact on the signaling pathways required for the activation of transcription of MMP-9 or MMP-9 mRNA stability in either cell line.
(Conclusion) TSG101 bidirectionally modulates cell invasion through regulating MMP-9 mRNA expression in different cell types. Our results provide a mechanistic context for the role of TSG101 in cell invasion as a multifaceted gene.

抄録　（背景）TSG101は、腫瘍抑制因子として同定されたが、その後の研究でいくつかの上皮腫瘍細胞においては腫瘍を促進する遺伝子として機能することが報告された。しかしながら、TSG101がどのような機構で腫瘍形成に関わるのかについては明らかではない。

（方法）様々な細胞において、siRNA を用いて TSG101 の発現抑制を行い、MMP-9 の発現を検討することで、TSG101 の機能を検討した。
（結果）TSG101 の発現抑制は、HT1080 細胞の浸潤能を促進したが、HeLaS3 細胞の浸潤能は抑制した。TSG101 の発現を抑制した HT1080 細胞では、PMA による MMP-9 mRNA 量と MMP-9 の分泌が増加した一方で、MMP-2 の発現や活性は影響を受けていなかった。一方、TSG101 の発現を抑制した HeLaS3 細胞では、MMP-9 mRNA 発現量の減少により、PMA による MMP-9 分泌量が減少した。
（結論）TSG101 は、細胞の種類によって MMP-9 mRNA の発現量における役割が異なり、そのことによって浸潤能への影響も細胞によって異なることが示唆された。

* Department of Molecular and Cell Biology, Graduate school of Medicine, Dokkyo Medical University
獨協医科大学医学部分子細胞生物学講座
* * Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University
獨協医科大学　消化器内科