シンポジウム

「口腔がんの浸潤：マクロ・ミクロ・モレキュラー」

がん浸潤・転移機構におけるアクチニン-4 の生物学的意義

本 田 一 文 馬 木 智 子 三 浦 奈 美
宮 永 晃 彦 増 田 万 里 渡 辺 隆 文
渡 部 幸 央 山 田 哲 司

要旨：がん臨床において転移は重要な予後因子のひとつである。分子レベルでの転移機構の解明が望まれている。転移には細胞の運動能が深く関わっており、細胞運動を制御する因子のひとつとしてアクチン細胞骨格のダイナミックな変化があげられる。われわれはアクチン線維を束状化するアクチニン-4 (actinin-4, 遺伝子名: *ACTN4*) を単離し、本分子の発現が細胞突起形成と運動能亢進に関与することを明らかにしてきた。臨床病理学的には、アクチニン-4 タンパク質の発現の上昇が浸潤性乳がんの予後を規定するだけでなく、大腸がんのリンパ節転移にも関連した。肺小細胞がんからはがん精巢抗原として新規スプライスバリエントが単離され、診断マーカーとしての応用も考えられている。また最近では、actinin-4 タンパク質の増加が *ACTN4* の遺伝子増幅に起因することが明らかになり、*ACTN4* 遺伝子増幅が卵巣がん、膀胱がんの症例で認められている。本総説では、がん転移・浸潤に対するアクチニン-4 の生物学的役割について述べる。

キーワード：アクチニン-4, がん浸潤, 転移, 細胞運動

1. はじめに

がんの臨床では、外科的に原発巣を除去できたにもかかわらず後発遠隔転移をきたし、転移巣を制御できずに不幸な転帰をたどることがある。がんの転移制御が可能になれば、治癒率の向上に大きく寄与するはずである。がん転移には様々なステップが関与するが^{1,2)}、細胞の運動能の亢進が重要な因子の一つと考えられている。細胞運動能には、細胞骨格であるアクチン束状化のダイナミックな変化が必要で、これら変化に関与する分子群の同定が世界中の研究室で行われてきている^{3,4)}。著者らは、1998 年に細胞の転移・浸潤に関与する新規アクチン束状化タンパク質アクチニン-4 (actinin-4, 遺伝子名: *ACTN4*) のクローニングを行い、がん細胞の運動能と浸潤・転移に焦点をあて、研究を行ってきた。本総説では著者らの研究を中心に紹介しながら、アクチニン-4 とがんの転移・浸潤機構との関係ならびに、がん以外の疾患とアクチニン-4 の関わりについて論じたい。

2. 乳がんの予後と関連する新規非筋肉型アクチニン、アクチニン-4 のクローニング⁵⁾

著者らは、肺大細胞がん細胞株である Lu-65 を抗原としてマウスに免疫し、浸潤性乳がんに反応するモノクローナル抗体 (NCC-Lu-632) を樹立した。本モノクローナル抗体で免疫染色を行うと、正常乳腺組織では筋上皮が染色されるが、健常の乳管上皮には染色性が認められなかった。しかしながら、腫瘍細胞は健常乳管に比較して明瞭に濃染された。

本抗体が認識する抗原分子を同定したところ、 α -アクチニンとしては 4 番目のアイソホームで、非筋肉型としてアクチニン-1 に続く新規分子であったため、アクチニン-4 と命名した⁵⁾。アクチニン-4 は、アクチニン-1 と類似しており、アミノ酸で 86% の相同性だった。

α -アクチニンは、N 末端からアクチン結合ドメイン (2 個のカルポニンホモロジードメイン, calponin homology domain: CH1, CH2) と 2 量体を形成するためのスペクトリンリピート (spectrin repeat), C 末端にはカルシウムが結合するモチーフ (EF ハンド構造, EF-hand motifs) で構成されている (図 1)。このうちの中央部のスペクトリンリピートを利用して、方向が逆向きになるように 2 量

図 1 アクチニン4の構造

N 末端にアクチン結合ドメインを持ち、中央に4個のスペクトリン様繰り返し配列を持つ。C 末端にはEFハンドドメインを持つ。中央部で逆方向に二量体を形成し両端のアクチン結合ドメインで、アクチンファイバーを束状化する。アクチンストレスファイバーは、インテグリンβ鎖に接合し、フォーカルアドヒージョンを形成する。

体を形成し、両端のアクチン結合ドメインを利用してアクチンを架橋し束状にすると考えられている⁶⁾。

哺乳類のα-アクチニンでは4種類が同定されており^{5,7-9)}、アクチニン-1、-4が非筋肉型、-2と-3が筋肉型である。α-アクチニンには多くの結合分子が報告されている⁶⁾。非筋肉型アクチニンと結合する分子として古くから注目されていたものには、フォーカルアドヒージョン (focal adhesion) に存在するβ 1-3 インテグリン (integrin) やビンクリン (vinculin) などがあげられる^{7,10)}。フォーカルアドヒージョンにはストレスファイバーとよばれるアクチン線維が接合していて、細胞外基質上を移動するための足場になると考えられている (図1)。α-アクチニンはフォーカルアドヒージョンにストレスファイバーをリンクするために重要な役割を担っていると考えられていた。しかしながら、アクチニン4抗体による蛍光免疫染色の結果では、アクチニン4はフォーカルアドヒージョンではなく、むしろ細胞運動に関与する細胞突起に濃縮していることが観察された。ヒト扁平上皮がん細胞株であるA-431を使ったwound healing assayでは、細胞運動の先端部にアクチニン4の局在が確認された。臨床病期I、II期の浸潤性乳管

がんの病理切片でアクチニン4の局在を検討したところ、アクチニン4が細胞膜または細胞質に濃縮している症例は核に染色される症例にくらべて統計学的な有意差を持って予後が不良であった⁵⁾。浸潤性乳管がんの免疫染色の結果からアクチニン4タンパク質の発現と局在は、乳がん患者の予後予測マーカーとしての有用性を示唆していた。アクチニンの生物学的機能として、フォーカルアドヒージョンにアクチンストレスファイバーをリンクするだけでなく、がん浸潤転移に対して何らかの積極的な貢献をしている可能性を世界に先駆けて報告した。

3. 大腸がんにおけるアクチニン4タンパク質の発現の亢進とリンパ節転移への関与¹¹⁾

浸潤性乳管がんではアクチニン4タンパク質の発現の亢進が患者の予後予測マーカーになりえることが判明したが、がんにおけるアクチニン4の発現とその細胞生物学的意義については不明だった。そこで、大腸がん患者26例におけるアクチニン4タンパク質発現を蛍光免疫染色法で定量解析した。72%の症例で、正常大腸粘膜に比べて腫瘍部でのアクチニン4タンパク質の高発現が確認された (図2)。ドキシサイクリン誘導系プロモーターを用いてアクチニン4を過剰発現できる大腸がん細胞株DLD-1 Tet-off ACTN4を樹立し、細胞生物学的検討を行った。アクチニン4タンパク質を過剰発現させた細胞株では、過剰発現していない状態に比べて多数の細胞突起が観察された。本構造物を走査型電子顕微鏡で確認すると、細胞周辺部から発生している指状に発達した糸状突起であることが判明した (図3)。免疫蛍光染色法で外因性アクチニン4の分布を確認すると、糸状突起に濃縮することが確認できた (図4)。過剰発現細胞を免疫不全マウスの回盲部に移植したところコントロール細胞に比較して腸間膜リンパ節への転移が有意に認められた (図4)¹¹⁾。

4. アクチニン4タンパク質発現と遺伝子コピー数の増加¹²⁻¹⁵⁾

アクチニン4タンパク質とがんとの関連が、世界各地の研究から報告されてきている (表1)。アクチニン4タンパク質増加の原因が、腫瘍の遺伝子変化に規定される場合は、がん悪性化へのドライバーとして積極的に関与している可能性がある。そこで、アクチニン4の遺伝子コピー数の増加をfluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いて検討した。膵がん¹²⁾、卵巣がんの症例¹³⁻¹⁵⁾の一部にアクチニン4遺伝子 (ACTN4; 遺伝子座19q13) の増幅 (gene amplification) が見出され、アクチニン4タンパク質の発現の増強とgene amplificationの間に正の相関

図2 正常大腸粘膜と大腸がん部におけるアクチニン4の発現差異

A : B ともに正常大腸粘膜部とそれに連続する大腸がん部の組織。抗アクチニン4 ウサギポリクローナル抗体を用いて蛍光免疫染色を行った。タンパク質発現量の定量は、蛍光強度を測定した。

(文献 11 を改変)

関係が確認された¹²⁾。特に卵巣がんでは、増幅患者群が非増幅患者群に比較して予後が不良であり、タンパク質発現に比べて、gene amplificationの方が厳密に予後を予測することができた¹³⁾。RNA 干渉法 (RNAi, RNA interference) を用いてアクチニン4 タンパク質発現を減弱させた膀胱がん細胞株を樹立し、免疫不全マウスの膀胱に正所移植を行ったところ、減弱細胞株では膀胱実質に対する破壊的浸潤像が抑制された¹²⁾。

5. 肺小細胞がんにおける特異的アクチニン-4 選択的スプライスバリエントの同定¹⁶⁾

2004 年に肺小細胞がんから *ACTN4* の新規選択的スプライスバリエントを単離した¹⁶⁾。このスプライスバリエントは、後述する家族性糸球体巣状硬化症の家系に遺伝子変

異がみられるエクソン 8 をスキップし¹⁷⁾、いままでに知られていない新規エクソンを挿入するタイプのバリエントであった (ACTN4-Va)。ACTN4-Va 肺小細胞がんの特異的に発現しており、正常組織では精巣からのみに発現が確認できたことからがん精巣抗原である可能性が示唆された¹⁶⁾。診断マーカーとしての応用が期待される (Miyanaga et al. Ann Oncol in press)。

6. 口腔がんとアクチニン-4

口腔がんにおけるアクチニン-4 の発現について考えてみる。Yamada らは、口腔扁平上皮がんにおけるアクチニン-4 タンパク質の発現に注目し 64 例の口腔扁平上皮がん 1 次症例の病理切片を、アクチニン-4 抗体を用いて免疫染色した¹⁸⁾。浸潤様式 (Bryne's classification)¹⁹⁾ とアクチニン-4 タンパク質発現の間に正の相関が認められ、浸潤傾向の高い口腔扁平上皮がんタンパク質発現の増強が観察された。また RNAi によるアクチニン-4 タンパク質発現の減弱は口腔扁平上皮がんの細胞浸潤を *in vitro* で抑制した¹⁸⁾。口腔扁平上皮がんでの 19q13 の遺伝子増幅が確認されていることから、口腔がんにおけるタンパク質発現の増加も *ACTN4* 遺伝子増幅が関与している可能性がある²⁰⁾。

7. 腎疾患とアクチニン-4 遺伝子変異

悪性腫瘍とはまったく異なった分野の疾患を研究しているグループからアクチニン-4 に着目した論文が 2000 年に発表された。それは、ハーバード大学 (Harvard University) のグループが常染色体優性の遺伝形式をとる家族性巣状糸球体硬化症 (familial focal segmental glomerulosclerosis) の解析から、19q13 に責任遺伝子座が存在することをつきとめ、このような家系にアクチニン-4 のエクソン 8 にアミノ酸置換型の遺伝子変異がみられたという報告である¹⁷⁾。この報告によると、アクチニン-4 タンパク質は尿ろ過に重要な糸球体上皮の足状突起部 (foot process) に局在することが確認されている。そもそも巣状糸球体硬化症は糸球体上皮の足状突起が融合することにより発症すると考えられていたことから、巣状糸球体硬化症はアクチニン-4 の遺伝子変異により足状突起形成が不全となり発症すると考えても矛盾はない。事実、その後の研究により、アクチニン-4 のノックアウトマウスは、出生後に持続性蛋白尿症状を呈することが確認され、電顕による観察でも足状突起の癒合や剥離が確認されている²¹⁾。さらに最近では全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus) に出現する抗核抗体にアクチニン-4 が交差反応することが指摘され、SLE 腎症とアクチニン-4 の関係が注目されている^{22, 23)}。

図 3 走査型電子顕微鏡を用いたアクチニン-4 タンパク質誘導時と非誘導時における細胞の超微形態の観察

A, C: アクチニン-4 タンパク質の非誘導時の細胞形態。細胞は平坦で細胞突起はほとんどみられない。

B, D: アクチニン-4 タンパク質の誘導時の細胞形態。辺縁部に糸状突起の形成が認められる。

(文献 11 を改変)

図 4 アクチニン-4 タンパク質誘導時の, DLD-1 Tet-off ACTN4 細胞におけるアクチニン-4 タンパク質の局在

誘導されたアクチニン-4 タンパク質は細胞塊辺縁に発達した細胞突起部に濃縮することが確認できる。上段: アクチニン-4, 下段: アクチニン。

(文献 11 を改変)

図 5 DLD-1 Tet-off ACTN4 細胞を SCID マウスの盲腸部に同所性移植し転移形式を観察した写真
A : P が細胞移植した盲腸部の原発巣。矢印はその部分に所属する腸間膜リンパ節へのリンパ節転移。
B : A の所属リンパ節の拡大写真。矢印 L は腸間膜リンパ節へのリンパ節転移。

(文献 11 を改変)

8. ま と め

以上述べてきたようにアクチニン4の発現の亢進は、アクチンを束状化し、細胞突起形成を促し、細胞の運動性を亢進させ、転移巣形成を促進させるようである。タンパク質発現の増加には、*ACTN4* のコピー数の増加が関与しており、さらにその増加が予後を規定することから、本遺伝子の変化は悪性化のドライバーとして働いていると考えられる。今後は転移抑制剤開発のための創薬研究を積極的に進めるべきであろうと考えている。そのためには、立体構造解析を含めた生物物理学的な検討が必要である。現在、アクチン細胞骨格の制御機構を解明するためにアクチン-アクチニンタンパク質複合体の立体構造解析が米国を中心に進められているが^{24, 25)}、その詳細はいまだ完全には解明されていない。今後研究を進展させるためにはタンパク質複合体の立体構造の解明が不可欠になるであろう。

抗体単離から始まったアクチニン4の研究は細胞運動能の制御だけにとどまらず腎臓病発症の責任遺伝子として、われわれが考えていなかった新たな側面への展開を見せ始

表 1 悪性腫瘍におけるアクチニン4の報告

がんの種類	特 徴
口腔がん	リンパ節転移との相関 ¹⁸⁾ siRNA による浸潤能の抑制 ¹⁸⁾
乳がん	予後不良例における発現の亢進 ⁵⁾ ErbB2 とのタンパク質複合体形成 ²⁶⁾
骨肉腫	siRNA による浸潤能の抑制 ²⁷⁾
非小細胞肺がん	予後不良例における発現の亢進 ²⁸⁾ タイトジャンクション構成分子と結合 ²⁹⁾
小細胞肺がん	がん精巣抗原の発見 ¹⁶⁾
大細胞肺がん	遺伝子変異によるCTLの誘導 ³⁰⁾
大腸がん	リンパ節転移との相関 ¹¹⁾ 浸潤先進部におけるタンパク質発現 ³¹⁾
食道がん	発現の亢進 ^{32, 33)}
膝がん	予後不良例における発現の亢進 ^{12, 34)} 遺伝子増幅 ¹²⁾
膀胱がん	siRNA による浸潤能の抑制 ³⁵⁾
前立腺がん	エンドサイトーシス関連分子との結合 ³⁶⁾
卵巣がん	予後不良例における発現の亢進 ¹³⁻¹⁵⁾ 遺伝子増幅 ¹³⁻¹⁵⁾

めている。アクチニン4をターゲットとした転移抑制剤の開発を含め、更なる研究の発展に期待したい。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、多くの諸先生方から御助言とご協力をいただきました。

特に国立がんセンター研究所創薬臨床研究分野および分子病理分野職員ならびにリサーチレジデントの先生方、国立がん研究センター中央病院の津田 均先生、防衛医科大学校の山本宗平先生、東京医科歯科大学の稲澤譲治先生、国立がんセンター元総長の広橋説雄先生からは、多くのご協力とご指導を頂きました。本研究に参加してくださいましたすべての先生方にこの場をお借りして感謝いたします。

文 献

- 1) Fidler, I.J., Gersten, D.M., et al.: The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv Cancer Res* 28 : 149-250, 1978.
- 2) Chambers, A.F., Groom, A.C., et al.: Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2 : 563-572, 2002.
- 3) Lauffenburger, D.A., Horwitz, A.F.: Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell* 84 : 359-369, 1996.
- 4) Friedl, P., Wolf, K.: Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 3 : 362-374, 2003.
- 5) Honda, K., Yamada, T., et al.: Actinin-4, a novel actin-bundling protein associated with cell motility and cancer inva-

- sion. *J Cell Biol* 140 : 1383-1393, 1998.
- 6) Otey, C.A., Carpen, O.: Alpha-actinin revisited: a fresh look at an old player. *Cell Motil Cytoskeleton* 58 : 104-111, 2004.
 - 7) Otey, C.A., Pavalko, F.M., et al.: An interaction between alpha-actinin and the beta 1 integrin subunit in vitro. *J Cell Biol* 111 : 721-729, 1990.
 - 8) Youssofian, H., McAfee, M., et al.: Cloning and chromosomal localization of the human cytoskeletal alpha-actinin gene reveals linkage to the beta-spectrin gene. *Am J Hum Genet* 47 : 62-72, 1990.
 - 9) Beggs, A.H., Byers, T.J., et al.: Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *J Biol Chem* 267 : 9281-9288, 1992.
 - 10) Pavalko, F.M., LaRoche, S.M.: Activation of human neutrophils induces an interaction between the integrin beta 2-subunit (CD18) and the actin binding protein alpha-actinin. *J Immunol* 151 : 3795-3807, 1993.
 - 11) Honda, K., Yamada, T., et al.: Actinin-4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer. *Gastroenterology* 128 : 51-62, 2005.
 - 12) Kikuchi, S., Honda, K., et al.: Expression and gene amplification of actinin-4 in invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 14 : 5348-5356, 2008.
 - 13) Yamamoto, S., Tsuda, H., et al.: Actinin-4 expression in ovarian cancer: a novel prognostic indicator independent of clinical stage and histological type. *Mod Pathol* 20 : 1278-1285, 2007.
 - 14) Yamamoto, S., Tsuda, H., et al.: Actinin-4 gene amplification in ovarian cancer: a candidate oncogene associated with poor patient prognosis and tumor chemoresistance. *Mod Pathol* 22 : 499-507, 2009.
 - 15) Yamamoto, S., Tsuda, H., et al.: ACTN4 gene amplification and actinin-4 protein overexpression drive tumour development and histological progression in a high-grade subset of ovarian clear-cell adenocarcinomas. *Histopathology* 60 : 1073-1083, 2012.
 - 16) Honda, K., Yamada, T., et al.: Alternative splice variant of actinin-4 in small cell lung cancer. *Oncogene* 23 : 5257-5262, 2004.
 - 17) Kaplan, J.M., Kim, S.H., et al.: Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 24 : 251-256, 2000.
 - 18) Yamada, S., Yanamoto, S., et al.: RNAi-mediated down-regulation of alpha-actinin-4 decreases invasion potential in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39 : 61-67, 2010.
 - 19) Bryne, M., Boysen, M., et al.: The invasive front of carcinomas. The most important area for tumour prognosis? *Anti-cancer Res* 18 : 4757-4764, 1998.
 - 20) Begum, A., Imoto, I., et al.: Identification of PAK4 as a putative target gene for amplification within 19q13.12-q13.2 in oral squamous-cell carcinoma. *Cancer Sci* 100 : 1908-1916, 2009.
 - 21) Kos, C.H., Le, T.C., et al.: Mice deficient in alpha-actinin-4 have severe glomerular disease. *J Clin Invest* 111 : 1683-1690, 2003.
 - 22) Deocharan, B., Qing, X., et al.: Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies. *J Immunol* 168 : 3072-3078, 2002.
 - 23) Renaudineau, Y., Croquefer, S., et al.: Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 54 : 2523-2532, 2006.
 - 24) Weins, A., Schlondorff, J.S., et al.: Disease-associated mutant alpha-actinin-4 reveals a mechanism for regulating its F-actin-binding affinity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 16080-16085, 2007.
 - 25) Galkin, V.E., Orlova, A., et al.: Opening of tandem calponin homology domains regulates their affinity for F-actin. *Nat Struct Mol Biol* 17 : 614-616, 2010.
 - 26) Wang, S.E., Shin, I., et al.: HER2/Neu (ErbB2) signaling to Rac1-Pak1 is temporally and spatially modulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 66 : 9591-9600, 2006.
 - 27) Agarwal, N., Adhikari, A.S., et al.: MTBP suppresses cell migration and filopodia formation by inhibiting ACTN4. *Oncogene* 2012.
 - 28) Yamagata, N., Shyr, Y., et al.: A training-testing approach to the molecular classification of resected non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 9 : 4695-4704, 2003.
 - 29) Sakane, A., Honda, K., et al.: Rab13 regulates neurite outgrowth in PC12 cells through its effector protein, JRAP/MICAL-L2. *Mol Cell Biol* 30 : 1077-1087, 2010.
 - 30) Echchakir, H., Mami-Chouaib, F., et al.: A point mutation in the alpha-actinin-4 gene generates an antigenic peptide recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human lung carcinoma. *Cancer Res* 61 : 4078-4083, 2001.
 - 31) Hayashida, Y., Honda, K., et al.: E-cadherin regulates the association between beta-catenin and actinin-4. *Cancer Res* 65 : 8836-8845, 2005.
 - 32) Hatakeyama, H., Kondo, T., et al.: Protein clusters associated with carcinogenesis, histological differentiation and nodal metastasis in esophageal cancer. *Proteomics* 6 : 6300-6316, 2006.
 - 33) Fu, L., Qin, Y.R., et al.: Identification of alpha-actinin 4 and 67 kDa laminin receptor as stage-specific markers in esophageal cancer via proteomic approaches. *Cancer* 110 : 2672-2681, 2007.
 - 34) Welsch, T., Keleg, S., et al.: Actinin-4 expression in primary and metastasized pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 38 : 968-976, 2009.
 - 35) Koizumi, T., Nakatsuji, H., et al.: The role of actinin-4 in bladder cancer invasion. *Urology* 75 : 357-364, 2010.
 - 36) Hara, T., Honda, K., et al.: Mass spectrometry analysis of the native protein complex containing actinin-4 in prostate cancer cells. *Mol Cell Proteomics* 6 : 479-491, 2007.

Biological significance of actinin-4 in the mechanism of cancer invasion and metastasis

Kazufumi Honda, Tomoko Umaki, Nami Miura,
Akihiko Miyanaga, Mari Masuda, Takafumi Watanabe,
Yukio Watabe and Tesshi Yamada

Division of Chemotherapy and Clinical Research
National Cancer Center Research Institute
(Chief: Senior Deputy Director Tesshi Yamada)

Abstract

In cancer clinical practice, metastasis is an important prognostic factor, and so elucidation of the mechanism of metastasis at the molecular level is desirable. Cell motility is intricately related to metastasis, and dynamic change in the actin cytoskeleton is one of the most important factors regulating motility. Actinin-4 (gene name: *ACTN4*), which is a novel actin bundling protein, has been identified by our laboratory. Expression of actinin-4 protein leads to the formation of cell processes and increases motility. Clinicopathologically, increased expression of actinin-4 protein not only affects the prognosis in invasive ductal carcinoma of the breast, but also correlates with lymph node metastasis in colon cancer. In small cell lung cancer, a splice variant has been isolated as a cancer/testis antigen, and may also serve as a diagnostic marker. Recently, increases in actinin-4 protein were found to be attributable to *ACTN4* gene copy number amplification. *ACTN4* gene amplification has been identified in ovarian and pancreatic cancer. This review discusses the biological role of actinin-4 in cancer metastasis and invasion.

Key words : actinin-4, cancer invasion, metastasis, cell motility

Requests for reprints to: Dr. Honda K., Division of Chemotherapy and Clinical Research National Cancer Center Research Institute, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku Tokyo, 104-0045 Japan