九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

口腔扁平上皮癌細胞由来エクソソームによる癌微小環境制御機構の解析

森岡, 政彦

https://doi.org/10.15017/1931839

出版情報：九州大学, 2017, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

（様式３）

氏　　名　：森岡　政彦

論 文 名　：口腔扁平上皮癌細胞由来エクソソームによる癌微小環境制御機構の解析

区　　分　：甲

論　文　内　容　の　要　旨

口腔扁平上皮癌の浸潤・転移に対する評価は、腫瘍の進展を的確に把握するために必須であり、より精度の高い浸潤・転移評価法の開発が望まれている。

近年、癌細胞が分泌するエクソソーム（細胞外小胞の一種）が、癌における微小環境の構築に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

そこで、本研究では、それぞれ単一クローンからなる同一患者由来舌癌細胞株 SQUU-A（非転移株）と SQUU-B（高転移株）を用いて、これらの細胞が分泌するエクソソームの浸潤・転移における役割と、その内包物であるマイクロ RNA （micro RNA; miRNA）に着目した解析を行った。

第一章では、マトリゲル浸潤アッセイを用いて、SQUU-B 細胞培養上清由来エクソソームが、SQUU-A の浸潤能を亢進させることが示された。さらに、SQUU-A および SQUU-B 由来エクソソームが内包する miRNA と、それらを添加した細胞内メッセンジャーRNA（messenger RNA; mRNA)を網羅的に比較統合解析することで、miR-200c-3p を浸潤規定因子として同定した。また、miR-200c-3p の標的 mRNA として、CHD9 (chromodomain helicase DNA binding protein 9)、WRN (Werner syndrome RecQ like helicase)を同定し、これらが浸潤能を制御する遺伝子であることを示した。

第二章では、ヒト臍帯静脈内皮細胞 （HUVECs; human umbilical vein endothelial cells）とヒトリンパ管内皮細胞（HDLECs; human dermal lymphatic endothelial cells） を用いた管腔形成実験を行い、SQUU-A および SQUU-B 由来エクソソームが、脈管形成、特にリンパ管新生を促進させることが示された。また、そのメカニズムとして、血管内皮細胞増殖因子 VEGFs (vascular endothelial growth factors) とその受容体である VEGFRs（VEGF receptors）の発現量制御が関わっていることが示唆された。

これらの研究結果により、がん細胞由来エクソソームや miR-200c-3p を用いた口腔扁平上皮癌の浸潤・転移マーカーの開発、あるいは転移先予測因子探索の可能性が提示された。