

Inhibitor of DNA binding 2 が口腔扁平上皮癌におよぼす影響

鎌田, 裕

<https://doi.org/10.15017/1931838>

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：

氏 名 : 鎌 田 裕

論 文 名 : Inhibitor of DNA binding 2 が口腔扁平上皮癌におよぼす影響

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Basic helix-loop-helix 型転写因子 (bHLH) は、生物における組織特異的な遺伝子の調節因子である。bHLH 単体は、HLH 領域と塩基性領域から構成されている。bHLH は HLH 領域で結合し二量体を形成し、塩基性領域で E-box を持つ標的遺伝子に結合し転写を調節している。Inhibitor of DNA-binding (ID) タンパクは bHLH と二量体を形成するが、ID は塩基性領域を欠く構造をしており、ID-bHLH ヘテロ二量体は標的遺伝子に結合できない。ID は bHLH の機能の調節を行い、結果として細胞の増殖や分化、悪性形質の獲得などに関与していると考えられている。ID family は ID1~4 の 4 つのサブタイプからなり、それぞれ異なるパターンの組織発現や機能を持つ。中でも ID1 は世界的に広く研究がなされており、これまで口腔癌における ID1 の役割も解析されてきた。しかし、これまで他のサブタイプに関しては十分な研究はされていない。

そこで本研究では、ID2 サブタイプに着目し、口腔扁平上皮癌細胞における役割の一端を解明することとした。実験には ID2 発現のないヒト口腔扁平上皮癌由来細胞株である Ca9-22 と、ID2 を強発現するヒト口腔扁平上皮癌由来細胞株である SAS を用いて、強制発現系と抑制系の各解析を行った。まず Ca9-22 に ID2 遺伝子を導入して ID2 を発現させ、各種悪性形質の検証、タンパク発現の検証およびマトリックスメタロプロテアーゼ活性の検証を行った。ID2 を発現させた Ca9-22 細胞では、有意に増殖能と浸潤能の促進を認め、E-Cadherin の発現は減少し、N-Cadherin と Vimentin の発現の増強を認めた。さらに上皮間葉転換マーカーである SNAIL の発現増強も認めた。次に、SAS に ID2-antisense vector を導入して ID2 の発現を抑制し、同様にして各種悪性形質の検証とタンパク発現の解析を行った。ID2 発現を抑制した SAS 細胞では、強制発現系の実験とは対照的に間葉系マーカーの発現減少を認め、有意に浸潤能は抑制されていた。また、強制発現系と抑制系の 2 つの解析から SNAIL と ID2 が複合体を形成することが明らかになった。

以上の結果より、ID2 は口腔扁平上皮癌の悪性形質の促進、特に浸潤能の促進に働くことが明らかとなり、上皮間葉転換を促進していることが示された。中でも ID2-SNAIL axis が浸潤能と上皮間葉転換へ強く関与していることが示唆された。このことから ID2 は新たな治療標的となる可能性があると考えられた。