

機械受容器TRPV4は口腔扁平上皮癌細胞の増殖を促進する : Ca²⁺/CaMKII/AKTシグナル伝達を介して

田尻, 祐大

<https://hdl.handle.net/2324/4475041>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	田尻 祐大			
論文名	機械受容器 TRPV4 は口腔扁平上皮癌細胞の増殖を促進する ~ Ca ²⁺ /CaMKII/AKT シグナル伝達を介して~			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副査	九州大学	教授	重村 憲徳
	副査	九州大学	教授	中村 誠司

論文審査の結果の要旨

口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma: OSCC) は、基底膜を破壊して間質へ浸潤する過程で細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) と接し、その相互作用を介して腫瘍を形成すると考えられている。最近の研究では、様々な癌はECMの硬さが増加すると増殖能や遊走能が亢進することが報告されており、ECMの硬さは腫瘍形成においても極めて重要であると考えられる。一方、transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) は、Ca²⁺透過性の高い非選択的陽イオンチャネルで、物理刺激 (温度・機械刺激) や化学刺激を感知する受容器であるが、乳癌や胃癌などの複数の癌においてTRPV4が腫瘍形成を制御することが報告されている。本研究では、OSCCにおけるTRPV4の発現とその機能を検討し、ECMの硬さを含めた細胞外の環境を認識する分子機構を明らかにすることを目的とした。

OSCC細胞株は、正常口腔扁平上皮細胞株と比較してTRPV4の発現量が高かった。TRPV4のアゴニストでOSCC細胞株を刺激すると、TRPV4の発現量に相関してCa²⁺が細胞内に流入した。OSCC細胞株のTRPV4をノックダウンすると、Ca²⁺の細胞内流入が減少し、細胞増殖が抑制された。さらに、TRPV4の下流シグナルと考えられるCaMKIIとAKTのリン酸化が抑制された。そこで、CamKIIおよびAKTの阻害剤をOSCC細胞株に添加すると、TRPV4のノックダウン同様、細胞増殖が抑制された。また、TRPV4をノックダウンしたOSCC細胞株にTRPV4を過剰発現するとこれらの抑制効果は解除された。次に、OSCC細胞株のTRPV4を恒常的にノックダウンすると、低接着培養と2次元培養では、増殖能に有意差は認められなかったが、3次元培養では、腫瘍細胞塊の大きさと増殖能が低下した。TRPV4をノックダウンした細胞をヌードマウスに移植すると、対照群と比較して、腫瘍形成が抑制され、Ki-67およびpAKT陽性細胞数が少なかった。OSCC患者36例から得られた病理組織標本を免疫組織化学染色にて検討したところ、TRPV4が非腫瘍部では低発現であったのに対し、腫瘍部では高発現しており、TRPV4高発現を示す細胞では、AKTのリン酸化が高頻度に認められた。

以上の結果より、OSCC細胞は、TRPV4/CaMKII/AKTシグナルを介して、細胞外の環境を認識し、細胞増殖を制御することが示唆された。

本論文はOSCC細胞におけるTRPV4の新たな機能を病理組織学および細胞生物学的に解析したものであり、臨床的意義も高い。従って、博士 (歯学) の学位授与に値する。