



Dysfunction of Cl⁻ channels promotes epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 垣野内, 景 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000395

論文内容要旨

しめい 氏名	かきのうち けい 垣野内 景
学位論文題名	Dysfunction of Cl ⁻ channels promotes epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway 口腔扁平上皮癌において Cl ⁻ チャンネルの阻害は Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路を活性化し上皮間葉転換を促進する
<p>頭頸部癌は再発や転移を高率に起こす侵襲性の高い癌の1つである。頭頸部癌においては、原発病巣の治療に加えて、転移・再発の制御が非常に重要である。癌の転移・浸潤機構において上皮系の細胞が間葉系の細胞の形質を得て遊走能などを獲得する上皮間葉転換という現象が非常に重要な役割を果たすことが知られている。しかしながら、頭頸部癌の転移・浸潤における上皮間葉転換の機構についてはまだ十分に明らかになっていない。</p> <p>他方、Cl⁻チャンネルは細胞容積を制御し、細胞分化において様々なシグナル伝達経路を活性化することが知られている。</p> <p>本研究においては、頭頸部癌の1種である口腔扁平上皮癌由来の細胞株の1種である OSC-20 細胞において、上皮間葉転換における Cl⁻チャンネルの役割を検討した。</p> <p>OSC-20 細胞を Cl⁻チャンネル阻害剤である 5-Nitro-2-(3-phenylpropylamino) benzoic acid (NPPB)を加えた低血清培地で培養した。その上で、NPPB 処理を行った、OSC-20 細胞の形態学的変化や、遺伝子発現状況、免疫染色所見、細胞容積を評価した。またこの際のシグナル伝達経路の状況の評価した。</p> <p>NPPB 処理した OSC-20 細胞は典型的な間葉系細胞の形態を示した。遺伝子発現状況としては NPPB 処理した OSC-20 細胞は、上皮系マーカーである E-cadherin の発現レベルは未処理・TGF-β1 処理を行ったものに比して低値となった。一方、NPPB 処理した OSC-20 細胞では間葉系マーカーである vimentin, ZEB1, Snail の遺伝子発現レベルは未処理・TGF-β1 処理したものに比して高くなった。さらに、免疫染色でも NPPB 処理した OSC-20 細胞では多数の vimentin 陽性の細胞を多く認めた。細胞容積の検討では、NPPB 処理した群では、未処理・TGF-β1 処理群に比して有意に大きくなった。NPPB は TGF-β/smad シグナル伝達経路を活性化せず、Wnt/β-catenin シグナル伝達経路を活性化していることが示された。</p> <p>以上より、本研究を通して口腔扁平上皮癌においては、Cl⁻チャンネルの阻害が、Wnt/β-catenin シグナル伝達経路を通して、上皮間葉転換を促進することが示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和4年2月22日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

記

学位申請者氏名 垣野内 景

学位論文題名 Dysfunction of Cl⁻ channels promotes epithelial to mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway

(口腔扁平上皮癌においてCl⁻チャンネルの阻害はWnt/ β -catenin シグナル伝達経路を活性化し上皮間葉転換を促進する)

審査結果要旨

頭頸部癌は再発や転移を高率に起こす侵襲性の高い癌の1つである。一般に、癌の浸潤・転移能獲得には上皮間葉転換が重要な役割を果たすが、頭頸部癌における上皮間葉転換の機構は未だ十分に解明されていない。他方、Cl⁻チャンネルは細胞容積を制御し、細胞分化などに関わる様々なシグナル伝達経路を活性化することが知られている。本研究では、頭頸部癌の一種である口腔扁平上皮癌細胞株を用いて、上皮間葉転換におけるCl⁻チャンネルの役割について検討した。

上皮形態を示す OSC-20 細胞を Cl⁻チャンネル阻害剤である 5-Nitro-2-(3-phenylpropylamino) benzoic acid (NPPB) で処理した結果、間葉系の細胞形態に変化し、遺伝子発現解析においても、未処理または TGF- β 1 処理群に比して、上皮系マーカーの発現低下と間葉系マーカーの発現上昇が認められた。また、NPPB 処理した細胞は、未処理または TGF- β 1 処理群に比して細胞容積が有意に大きくなった。さらに、NPPB は TGF- β /Smad シグナルを活性化せず、Wnt/ β -catenin シグナルを活性化していることが示された。これらの結果から、OSC-20 細胞において、Cl⁻チャンネルの阻害が、Wnt/ β -catenin シグナル伝達経路を通して、上皮間葉転換を促進することが示唆された。

本論文は1種類の口腔扁平上皮癌由来細胞株を用いた研究成果であるものの、Cl⁻チャンネルと上皮間葉転換、特に未解明な部分が多い TGF- β 非依存的な上皮間葉転換との関連を示した価値ある業績である。審査会での質疑応答では、Cl⁻チャンネルを研究対象とした理由、用いた細胞株の特性とその TGF- β 1 や各種阻害剤に対する反応性、将来の臨床応用等について議論され、いずれも明確な受け答えがなされた。以上のことから、本論文は学位授与にふさわしいと判断する。

論文審査委員 主査 西田 満
副査 小山 明彦
副査 大塚 幹夫