

## 学 位 論 文 の 要 約 ( 研 究 成 果 の ま と め )

氏 名 上田 哲平

学位論文名 集団的細胞運動への関与による頭頸部扁平上皮がんのリンパ節転移  
における NHE1 の寄与

---

### 学位論文の要約

頭頸部扁平上皮がんの進行は、肺などへの遠隔転移に先立ってリンパ節転移を経ることが多い。このことはリンパ節転移さえなければ遠隔転移の起こる可能性が低いことを示しており、したがってリンパ節転移を阻止できれば、このがんの進行を食い止める効果的な治療となると期待されて久しい。

上皮がん細胞の転移に至る腫瘍細胞の運動は、運動性を獲得した単一の細胞が原発巣を離脱して血管やリンパ管に侵入することがその初期過程であると認識されてきたが、近年これに加えて、がん細胞が集団で移動して転移に至る例 - collective migration - が見出されている。扁平上皮がんにはこの細胞移動様式をとるものが見出されている。

ナトリウムイオン・プロトン交換輸送体 1 (NHE1) は 細胞内 pH の制御因子としてのほか、アクチン細胞骨格の形質膜への繫留点としての意義が見出された膜蛋白質であり、細胞の運動性制御や細胞極性の維持への寄与が示唆されている。

今般われわれは、ヒト頭頸部扁平上皮がん組織における NHE1 発現亢進を見出した。頭頸部扁平上皮がん細胞におけるこうした発現亢進は知られていないことから、その意義を追求した。

その結果、樹立したリンパ節転移モデルにおいて高転移性を示す扁平上皮がん細胞が集団的細胞運動を行うことが観察され、NHE1 の過剰発現はこの様式の細胞運動に寄与していた。NHE1 の分子機構のうち、とくにアクチン細胞骨格制御能が集団的運動性の亢進に大きい寄与をなしていた。NHE1 ノックダウン細胞が細胞の運動性・浸潤性と転移性の減少を示したことから、NHE1 の過剰発現は転移性集団的細胞運動を促進することで、実際に扁平上皮がんのリンパ節転移に寄与していることが示唆された。特異的 NHE1 阻害剤である Cariporide は、扁平上皮がん細胞の浸潤活性を抑制したことから、NHE1 は浸潤・転移抑制治療の標的となりえる可能性が示唆された。

collective migration の分子機構にはいまだ不明な点が多く、特に NHE1 の寄与については既報がない。今回の結果から頭頸部扁平上皮癌において発現亢進した NHE1 が、collective migration への寄与によって転移に貢献しており、転移抑制治療の標的となる可能性がある

ことが示唆された。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Kaminota T, Yano H, Shiota K, Nomura N, Yaguchi H, Kirino Y, Ohara K, Tetsumura I, Sanada T, Ugumori T, Tanaka J, Hato N. : Elevated Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-1 expression enhances the metastatic collective migration of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 486:101-107, 2017 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.007