

学位論文審査結果の要旨

氏名	上田 哲平
審査委員	主査 東山 繁樹 副査 今井 祐記 副査 松原 圭一 副査 中岡 啓喜 副査 日野 聡史

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

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。

申請者は、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転移性の減少を示したことから、NHE1 の過剰発現は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。

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。本研究は、頭頸部扁平上皮がんにおいて発現亢進した NHE1 が、そのアクチン細胞骨格制御能を通じた collective migration への寄与によって転移のリスクを高める危険な細胞運動に貢献しており、したがって転移抑制治療の標的とする可能性があることを示唆している。

発表後審査員より、

- ① NHE1のEIとKRの2種の変異体を用いた実験で、両方とも細胞運動に影響を及ぼしている点について、どのような分子機構を想定するのか、
- ② NHE1タンパク質の臨床検体での高い発現は、常に観察されるのか、
- ③ NHE1タンパク質によるアクチン制御に低分子量G-タンパク質は、どのように絡んでいるのか、
- ④ NHE1のKR変異体発現細胞での細胞膜rufflingの判定は、統計処理をなされた上で有意なのか、
- ⑤ マウス移植モデルでのNHE1インヒビター投与では、どのような効果が認められるのか、
- ⑥ NHE1発現亢進によるがん細胞の局所浸潤は、どのように変わるか、
- ⑦ NHE1発現亢進は、がん細胞の転移よりむしろ局所浸潤に関わっているのではないか、
- ⑧ NHE1発現の有無で抗がん剤の感受性はどのように違うのか、
- ⑨ NHE1発現変化による接着因子インテグリンの細胞膜局在変化は認められるか
- ⑩ 他のNHEファミリー分子のがんへの関与は、またファミリーメンバー分子間の階層性は見られるのか、

などの活発な質疑がなされた。上田氏はこれらの質問に対して明確に返答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。