

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第490号	氏名	Shao Wenhua
	乙口 乙口保 口修			
審査委員		主査 山本 朗仁		
		副査 吉村 弘		
		副査 片岡 宏介		

題目

Cancer cell-derived novel periostin isoform promotes invasion in head and neck squamous cell carcinoma

(癌細胞由来の新規ペリオスチンアイソフォームは頭頸部扁平上皮癌の浸潤を促進する)

要旨

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は、世界的に発症率の高いがんであり、その罹患率は現在も増加傾向にある。最近、部分的上皮間葉転換 (p-EMT)が HNSCC の浸潤や転移に関連することが報告されている。我々は、以前にHNSCCの浸潤を促進する因子としてペリオスチン (POSTN) を同定し、EMTと相関することを報告している。しかしながら、HNSCCにおいてPOSTNとp-EMTの関連は明らかにされていない。また、POSTNには、スプライシングバリエーションが11個存在することが知られているが、癌細胞におけるそれらの役割は明らかにされていない。そこで、本研究では、HNSCCにおけるPOSTNスプライシングバリエーションの発現パターンとp-EMTとの関連を検討した。まず、HNSCC組織内の種々の細胞型におけるPOSTN発現を単一細胞トランスクリプトーム解析データを用いて検討したところ、血管内皮細胞、癌関連線維芽細胞、p-EMTスコアが高いHNSCC細胞でPOSTN発現が認められた。複数のプライマーセットを組み合わせて、HNSCC細胞株におけるPOSTNアイソフォームの発現をRT-PCRにより検討したところ、EMT性質を有するHNSCC細胞においてPOSTN発現を認め、Iso3 (exon17と21を欠く)およびIso5 (exon17を欠く)を発現することを見出した。Iso3は、種々のがん細胞で広く発現し、浸潤および転移と関連することが知られているため、本研究ではPOSTN Iso5に着目した。POSTN Iso5の過剰発現は、Iso3と同様に浸潤能を促進し、Iso3と相乗的に浸潤を促進した。また、POSTN Iso5 のknockdownは浸潤能を抑制した。さらに、Iso3およびIso5の過剰発現は、p-EMT関連遺伝子の発現を亢進させた。

以上の結果から、新規癌特異的POSTNアイソフォームとしてIso5を同定し、p-EMTに関与することを示した。POSTN Iso5の発現は、p-EMTプログラムを発動する癌細胞を検出するための有用なマーカーになり得るのみならず、HNSCC における新規治療標的になり得ると考えられた。本研究成果は歯科医学の発展に寄与するものであり、本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。