

口腔扁平上皮癌細胞における WNT10B の役割

高澤 健斗

論文内容の要旨

WNT/ β -カテニンシグナル経路は、細胞の分化や増殖などの生命現象に関与し、さまざまな悪性腫瘍で腫瘍形成や進展との関連が報告されている。WNT10B は、本シグナル経路のリガンドの一つとして、細胞増殖、創傷治癒、細胞周期制御への関与が示唆されている。一方、High-mobility group AT-hook 2 (HMGA2) は、細胞増殖や転移に関与する因子として知られている。しかしながら、口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma: OSCC) において、WNT10B が WNT/ β -カテニンシグナルを介して HMGA2 の発現を制御する分子機構は、未だ解明されていない。本研究は、OSCC 細胞における WNT10B の機能に着目し、WNT10B が HMGA2 の発現制御を介して細胞増殖および細胞周期制御に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。ヒト OSCC 由来細胞株 2 株を用い、Western blotting、Proliferation assay、Flow cytometry、Wound-healing (scratch) assay で各関連分子の発現、細胞増殖、細胞周期制御を評価し、以下の結果を得た。

1. WNT10B を過剰発現した細胞では、 p - β -catenin の減少と HMGA2 の増加を認めた。
2. WNT10B をノックダウンした細胞では、 p - β -catenin が増加する傾向を示した。
3. WNT10B を過剰発現した細胞では、G1 期が減少、S 期が増加、ノックダウンした細胞では、G1 期が増加、S 期が減少する傾向を認めた。
4. HMGA2 を過剰発現した細胞では、G2/M 期が増加、ノックダウンした細胞では、G1 期が増加、S 期が減少する傾向を認めた。
5. WNT10B をノックダウンした細胞では、細胞増殖能・遊走能が低下した。HMGA2 をノックダウンした細胞でも、同様の傾向を認めた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、OSCC 細胞において、WNT10B が WNT/ β -カテニンシグナル経路を介して HMGA2 の発現を制御し、細胞周期や細胞増殖能・遊走能に関与することを明らかにした。以上の結果は、WNT10B-HMGA2 軸が OSCC の新たなバイオマーカーおよび治療標的になり得る可能性を示すものであり、歯学に寄与するところが大きく、博士（歯学）の学位に値するものと審査する。

主査 高橋 幸裕

副査 添野 雄一

副査 櫻井 健一

最終試験の結果の要旨

高澤 健斗に対する最終試験は、主査 高橋 幸裕 教授、副査 添野 雄一 教授、副査 櫻井 健一 教授によって主論文を中心とする諸事項について口頭試問が行われ、優秀な成績で合格した。