

論 文 内 容 要 旨

題 目 Involvement of miR-518c-5p to Growth and Metastasis in Oral Cancer
(口腔癌の増殖・転移に及ぼすmiR-518c-5pの関与)

著 者 木内誠

内容要旨

【背景と目的】われわれは、ケモカインレセプターである CXCR4 を発現している口腔癌細胞が、リガンド stromal-cell derived factor (SDF)-1 に引き寄せられながら転移することを明らかにしてきた。一方、SDF-1/CXCR4 システムの主な機能は癌細胞の走化性亢進であるが、その分子機構は不明である。近年、マイクロ RNA (miRNA) が発見され、転移関連分子の発現を制御することが明らかにされた。本研究では、CXCR4 を高発現している口腔癌細胞株 B88 細胞にリガンド SDF-1 を強制発現させ、肺転移能を獲得させた B88-SDF-1 細胞を用いて、SDF-1/CXCR4 システムにより誘導される転移関連 miRNA について検討を行った。

【方法と結果】B88-SDF-1 細胞と mock 細胞における miRNA の発現変化を miRNA マイクロアレイにより検索した。B88-SDF-1 細胞において発現上昇の大きかった 4 種の miRNA について、定量的 PCR を行い、miR-518c-5p の発現上昇を確認した。miR-518c-5p に対する LNA 阻害剤を B88-SDF-1 細胞に導入したところ、細胞増殖への影響は認められなかった。しかし、同様の条件下で細胞遊走に与える影響を検討したところ、B88-SDF-1 細胞の遊走能は有意に抑制された。口腔癌細胞株である B88 細胞および CAL27 細胞に miR-518c 発現ベクターを導入し、stable transfectant として B88-518c および CAL27-518c を樹立した。B88-518c および CAL27-518c 細胞の細胞増殖能は mock 細胞と比較して有意に亢進し、さらに細胞遊走能も亢進した。miR-518c-5p に対する LNA 阻害剤は、これらの細胞増殖能と細胞遊走能を有意に抑制した。したがって、これらの現象は主に miR-518c-5p によるものであることが示唆された。次に、miR-518c-5p の *in vivo* での機能解析を行った。B88-518c 細胞と mock 細胞をヌードマウスの咬筋あるいは静脈内に移植したところ、腫瘍増殖能、リンパ節転移能および肺転移能は、B88-518c 群において有意に亢進した。

【結論】以上の結果から、miR-518c-5p は、CXCR4 システムの下流で口腔癌の増殖と転移を制御している可能性が示唆された。