

論 文 内 容 要 旨

題 目

The noncanonical function of borealin, a component of chromosome passenger complex, promotes glycolysis via stabilization of survivin in squamous cell carcinoma cells (染色体パッセンジャー複合体構成因子であるBorealinの非古典的な機能は扁平上皮癌においてSurvivinの安定化を介して乳酸の産生を促進する)

著 者 俵 宏彰 (口腔分子病態学分野)

内容要旨

【目的】 Chromosome passenger complex (CPC) はAurora-B、Borealin、Survivin、そしてInner centromere protein (INCENP)より構成されている。Aurora-Bはそのキナーゼ活性によりCPCの主要な機能である適切な細胞分裂期進行の保証を担っている。INCENPは他の構成因子の足場となることが知られ、BorealinとSurvivinはCPCが染色体上に局在する役割を担っている。様々ながん種でCPC構成因子の高発現が報告されており、がん化やがんの進展に寄与する可能性があると考えられている。Survivinは Inhibitor of apoptosis protein (IAP) ファミリーの一つであり、様々ながんでその高発現ががん細胞のアポトーシス耐性能の獲得や細胞増殖の促進をもたらすことが報告されている。しかしながら、その他の構成因子の高発現ががんの病態においてどのような役割を果たすのかは依然として不明なままである。

そこで本研究では、頭頸部がん細胞における CPC 構成因子の高発現の役割の解明を目的とした。

【材料と方法】 頭頸部扁平上皮癌細胞株を用いて、CPC 構成因子を遺伝子導入により過剰発現させた。また、Borealin のユビキチンリガーゼである APC/C^{Cdh1} の構成因子である Cdh1 のノックダウンを行い、Borealin が安定性に蓄積した細胞株を作製した。これらの細胞株を用いて、細胞増殖能は CCK-8、アポトーシス耐性能はフローサイトメトリー解析を実施し、表現型を検討した。乳酸産生能は、これらの細胞から培養上清を回収し、乳酸濃度を測定した。

【結果】 Borealinの過剰発現によって、間期中のSurvivinタンパク質が安定化し、蓄積することが観察された。また、Borealinの過剰発現によるSurvivinの蓄積は細胞増殖能、抗アポトーシス能に影響は与えず、乳酸産生量を亢進させることが明らかとなった。さらに、この乳酸産生量の亢進はBorealinとSurvivinの結合依存的であることが示唆された。

【考察】 本研究の結果から、がん組織で高頻度に認められるBorealinの高発現はSurvivinタンパク質の蓄積を増強する可能性が示唆された。さらに、近年、解糖系の代謝産物である乳酸ががん微小環境の酸性化を介して腫瘍の進行を促進し、転移や抗腫瘍免疫の障害、抗腫瘍療法への抵抗性を引き起こすことが明らかにされており、本研究でBorealinの過剰発現によるSurvivinの蓄積ががん細胞の乳酸産生を促進することを明らかにしたことから、がん組織におけるBorealinの高発現はがん微小環境の酸性化を介してがんの悪性形質を高める予後不良因子である可能性が考えられた。本研究で明らかとなったBorealin-Survivin複合体による解糖系の制御に加えて、CPCの機能に関連してBorealinやSurvivinの阻害によって細胞分裂の停止が誘導されることも報告されており、Borealin-Survivin複合体は複合的に制がん効果を示す有用ながん治療標的となりうると思われる。