



Title	転移性腫瘍細胞外小胞miRNAによる血管内皮の形質変化とがん転移促進メカニズムの解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	森本, 真弘
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第13495号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/74161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masahiro_Morimoto_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 森本真弘

審査担当者 主査 教授 北川善政
副査 教授 樋田京子
副査 教授 鄭漢忠

学位論文題名

転移性腫瘍細胞外小胞 miRNA による血管内皮の形質変化と

がん転移促進メカニズムの解明

審査は、審査担当者全員の出席の下、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われた。その内容を以下に記す。

腫瘍血管は腫瘍細胞が遠隔転移をする際の経路となっており、重要な役割を担っている。先行研究により、腫瘍血管の内側を構成する腫瘍血管内皮細胞 (Tumor Endothelial Cell, TEC) が正常血管内皮細胞 (Normal Endothelial Cell, NEC) と比べて、様々な異常性をもつことを報告されている。しかし、TECが異常性を獲得するメカニズムについては未だ不明な点が多い。

近年、腫瘍微小環境において、腫瘍細胞が分泌する細胞外小胞 (Extracellular vesicles, EVs) が注目されている。EVsは、様々な細胞から分泌される脂質二重膜で覆われた小胞であり、タンパク質、mRNA, miRNAを含む。学位申請者らはこれまでに、低転移性腫瘍EVsと比較して高転移性腫瘍EVsに多く含まれるmiRNAとしてmiR-1246を同定している。本研究では、EVs中のmiR-1246が腫瘍の転移に果たす役割について、特に腫瘍血管に焦点をあててそのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

はじめに、低転移性腫瘍細胞 (A375) および高転移性腫瘍細胞 (A375SM) の培養上清からEVsを単離した。腫瘍由来EVsを赤色蛍光色素PKH26で標識して不死化したヒト血管内皮細胞 (iHMVEC) に処理したところ、血管内皮によるEVsの取り込みが観察された。さらに、A375SM由来EVsはA375由来EVsよりも血管内皮のmiR-1246レベルを亢進させた。これらの結果から、miR-1246は高転移性腫瘍由来EVsを介して血管内皮に輸送されることが示された。

in vivoにおいて、マウスにA375SM由来EVsを注射した後に腫瘍細胞を静脈内注射すると、高転移性腫瘍由来EVsは腫瘍細胞の肺への接着および肺転移を促進することが示された。さらに、miR-1246をノックダウンした腫瘍細胞をマウスに皮下移植すると、腫瘍増殖には有意な差が認められなかったものの、miR-1246ノックダウン腫瘍群では肺転移が抑制されていた。

さらにmiR-1246による転移促進機構として、血管内皮と腫瘍細胞間の接着に着目した。血管内皮細胞に発現するICAM-1は、血管内皮と腫瘍細胞の接着のための重要な分子であり、IL-6-STAT3経路の活性化を介して発現が誘導される。iHMVECにA375SM由来EVs処理またはmiR-1246を導入すると、IL-6のmRNA発現亢進、STAT3の活性化、そしてICAM-1の発現誘導が認められた。さらに、iHMVECにA375SM由来EVs処理またはmiR-1246を導入すると、腫瘍細胞の接着が促進された。これらの結果から、高転移性腫瘍由来EVs中のmiR-1246が、IL-6-STAT3経路の活性化を介して血管内皮のICAM-1発現亢進を誘導し、腫瘍細胞の血管内皮への接着を促進することが示唆された。

もう一つの転移促進機構として、血管内皮細胞間接着に着目した。iHMVECにmiR-1246を導入したところ、接着分子VE-Cadherinの発現が低下した。Permeability assayを行ったところ、血管内皮へのA375SM由来EVs処理によって血管内皮モノレイヤーの透過性亢進が示された。これらの結果から、高転移性腫瘍EVs中のmiR-1246がVE-Cadherin発現低下を介して血管内皮のバリア機構を破壊し、血管透過性を亢進して転移を促進する可能性が示唆された。

以上の結果から、高転移性腫瘍EVs中のmiR-1246は血管内皮に取り込まれ、内皮への腫瘍細胞の接着促進および血管内皮のバリア機構の破壊により転移を促進することが示唆された。本研究により、腫瘍細胞由来EVsやmiR-1246の標的化が新たな転移抑制戦略につながる可能性が考えられる。

審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた。以下にその項目を示す。

- (1) メラノーマ以外の患者における治療戦略の可能性
- (2) 肺以外の臓器に及ぼす影響
- (3) 肺組織での変化
- (4) 腫瘍細胞由来EVsの組織親和性
- (5) 高転移性腫瘍由来EVsとmiR-1246が与える影響の違い

本研究の結果は、癌研究において重要な基礎科学的情報を提供しており、また、学術的にも高く評価されると考えられた。加えて、上記の質疑応答から、申請者は本研究内容を中心とした専門分野はもとより、関連分野について十分な理解と知識を有していることが確認された。

以上のことから、審査担当者全員は学位申請者が博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認めた。