



Title	口腔癌の発癌および増殖における乳酸受容体GPR81の役割の解明
Author(s)	奥田, 彩乃
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101537
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (奥 田 彩 乃)

論文題名	口腔癌の発癌および増殖における乳酸受容体GPR81の役割の解明
<p>論文内容の要旨</p> <p>【緒言】</p> <p>口腔扁平上皮癌(OSCC)を含むがん細胞は、低酸素や栄養欠乏といった劣悪な微小環境で生き延びるために、正常細胞には見られないがん細胞に特有の代謝特性を構築している。特に、好氣的環境における解糖系代謝の亢進（ワールブルグ効果）は古くから知られているがん細胞特異的なエネルギー代謝である。そのため、がん細胞は低酸素状態のみならず好氣的環境においても解糖系を利用してATPを産生することになり、腫瘍微小環境には解糖系の代謝産物である乳酸が大量に存在する。しかし、がん細胞における乳酸の分泌や取り込みを制御する分子メカニズムが徐々に解明される一方で、がん細胞が乳酸をどのようにして認知し、また認知された乳酸ががん細胞の代謝や悪性度の調節にどのように関与しているかは不明であった。</p> <p>近年、乳酸がGタンパク質共役型受容体(GPCR)に属するGPR81にリガンドとして結合し、cAMPを介して遺伝子発現を制御するシグナル伝達分子として機能することが明らかとなった。興味深いことに、GPR81は乳がん細胞を含む様々ながん細胞においても発現が見出されており、がんの増殖、代謝への関与が推測されている。そこで、本研究においては乳酸代謝を標的とした新たながんの治療法開発の手がかりを得ることをめざし、口腔扁平上皮癌におけるGPR81の機能的役割やがん細胞特性制御への関連性について検討を行った。</p> <p>【方法・結果】</p> <p>1. 口腔扁平上皮癌におけるGPR81の発現</p> <p>まず、組織アレイを用いて口腔扁平上皮癌（84症例）および正常上皮組織（9症例）におけるGPR81の発現を免疫組織学的に検討した。GPR81の染色強度からH-Scoreを算出し比較検討した結果、GPR81は口腔扁平上皮癌において正常組織に比較して有意に（$P = 0.0254$）高発現していた。また、腫瘍形成能の高いヒト口腔扁平上皮癌細胞株HSC-3およびSASは正常歯肉上皮細胞株epi4に比べてGPR81を高発現していることが、ウェスタンブロッティング法ならびに細胞蛍光免疫染色により明らかとなった。</p> <p>2. 口腔扁平上皮癌の増殖におけるGPR81の役割</p> <p>GPR81の高発現が認められたHSC-3細胞にレンチウイルスshRNAを用いてGPR81遺伝子をノックダウンさせた細胞(shGPR81)を樹立した。shGPR81細胞はコントロール細胞（shNT）に比較して増殖が抑制され、ヌードマウス皮下における腫瘍形成能も低下していた。同様の結果はSAS細胞においても認められた。興味深いことに、shGPR81細胞はshNT細胞に比較して培養上清への乳酸分泌とATP産生能が減少していた。この結果に一致して、shGPR81細胞は解糖系酵素の遺伝子発現が低下していることが明らかとなった。</p> <p>3. 発癌におけるGPR81の役割</p> <p>4-Nitroquinoline 1-oxide（4-NQO）を用いたマウス発癌モデルは、ヒト口腔扁平上皮癌を再現することが可能な動物実験モデルとして確立されている。そこで、Gpr81遺伝子ノックアウトマウス(Gpr81 KOマウス)に4-NQO化学発癌モデルを応用し、発癌におけるGPR81の役割の検討を行った。12週齢の野生型マウスおよびGpr81 KOマウスに4-NQOを16週間自由飲水させたのち4-NQO刺激を停止した。さらに、水道水で10週間飼育した後に舌組織を採取し組織学的解析を行った。野生型マウスとGpr81 KOマウスにおいて、経時的な体重変化と口腔扁平上皮癌の発生率に差は見られなかった。しかし、舌組織全周における口腔扁平上皮癌の占める割合は、野生型マウスに比較してGpr81 KOマウスで有意に減少していることが明らかとなった。</p> <p>【結論】</p> <p>本研究により、口腔扁平上皮癌が発現する乳酸受容体GPR81は、解糖とそれに続くATP産生を制御することにより、</p>	

癌細胞の増殖に関与することが明らかとなった。本研究は、代謝の副産物と考えられてきた乳酸が口腔扁平上皮癌の発癌および増殖に関与することを明らかにしたのみならず、乳酸-GPR81シグナルを標的とした新規の口腔扁平上皮癌治療法の開発に寄与すると期待できる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (奥 田 彩 乃)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	西村 理行
	副 査	教授	豊澤 悟
	副 査	准教授	前田 隆史
	副 査	講師	平岡 慎一郎
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究は、口腔がん治療開発の確立への寄与を目指し、口腔がんにおける GPR81 の機能的役割について解明を行った。</p> <p>ヒト口腔扁平上皮癌と正常舌粘膜上皮における GPR81 の発現を検索した結果、ヒト口腔扁平上皮癌で高発現する結果を得た。GPR81 遺伝子をノックダウンした口腔扁平上皮癌細胞において、解糖系による ATP 産生減少、細胞増殖能および腫瘍形成能の低下を認めた。また GPR81 が解糖系の律速酵素 PFKL およびがん細胞に高発現する PKM2 と LDHA の遺伝子発現を制御することを明らかにした。さらに、4-NQO 発癌モデルを用いた検討により、Gpr81 遺伝子欠損マウスは野生型マウスに比較して扁平上皮癌の形成が有意に抑制されていることを見出した。</p> <p>以上の知見は、口腔がんにおける GPR81 の重要性を明らかにし、治療薬開発への新たな指針を提示するものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものである。</p>			