

【要約】

*UNC93B1* promotes tumoral growth in human oral cancer

(*UNC93B1* は口腔癌の腫瘍増殖を進展させる)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：丹沢秀樹 教授)

和賀井 翔

## 【要約】

【目的】 Unc-93 homolog B1 (UNC93B1)は Toll 様受容体を小胞体からエンドライソソームへ輸送する機能を持つ、膜貫通型タンパクである。ヘルペスウイルス 1 型脳炎などの免疫疾患に関与している報告はあるものの、口腔癌を含む、癌における詳細な機能は明らかとなっていない。

本研究では、UNC93B1 の口腔扁平上皮癌 (OSCC) における発現状態とその機能を分子生物学的に解析し、明らかにすることを目的とした。

## 【材料・方法】

OSCC 由来細胞株において、UNC93B1 の発現状態を RT-qPCR 法、Western blot 法を用いてヒト正常口腔粘膜上皮細胞 Human Normal Oral Keratinocytes と比較した。また、口腔扁平上皮癌一次手術症例 100 例を使用して免疫組織化学染色を行い、UNC93B1 のタンパク発現解析と臨床指標との相関を解析した。さらに、shRNA を導入することで UNC93B1 の発現を抑制し、細胞増殖能試験やフローサイトメトリーを用いた細胞周期解析を行った。また、UNC93B1 の下流のシグナルに位置し、細胞周期促進作用が報告されているサイトカインである granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)との関連性を解析した。

## 【結果】

ヒト正常口腔粘膜上皮細胞と比較し、10 種の OSCC 由来細胞株において UNC93B1 の mRNA レベル、タンパクレベルでの発現亢進を確認することができた。また、病

理組織学的に原発腫瘍径との間に相関関係を示した。

また, UNC93B1 knockdown 細胞において, 144 時間以後有意な細胞増殖能の低下を認め ( $P < 0.05$ ), 細胞周期解析では, 細胞周期を促進する Cyclin, Cyclin-dependent kinase (CDK)の発現低下, および細胞周期を抑制する CDK Inhibitors (CDKIs) の発現上昇が認められた。さらに, UNC93B1 knockdown 細胞の培養液上清より抽出したタンパクにおいて, 分泌タンパクである GM-CSF の発現が抑制されていた。また, 口腔癌細胞において GM-CSF 受容体の発現が確認された。

そして, GM-CSF 中和抗体を作用させた口腔癌細胞はコントロール細胞と比較して, 144 時間以後有意な細胞増殖能の低下を認め ( $P < 0.05$ ), 細胞周期解析では, CDK の発現低下, および細胞周期を抑制する CDKIs の発現上昇が認められた。

#### 【結論】

本研究において, UNC93B1 は OSCC 由来細胞株において mRNA, タンパク質ともに過剰発現を認めた。また, 口腔扁平上皮癌臨床検体を用いた統計学的解析において原発腫瘍径との関連が認められた。さらに, UNC93B1 の発現低下が GM-CSF の分泌レベルを抑制することが明らかとなった。UNC93B1 は OSCC において GM-CSF の自己分泌調節を介して腫瘍の促進に重要な役割を果たし, 口腔癌進展の新規マーカーおよび治療標的分子となりうることが示唆された。