

Exosomal HIF1 α supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/44654

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2535 号 氏名 阿河 光治
論文審査担当者 主査 村松 正道



副査 佐藤 博



華山 力成



学位請求論文

題 名 Exosomal HIF1 α supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes

掲載雑誌名 Oncogene 雑誌 第 33 巻第 37 号 4613 頁～4622 頁
平成 26 年 9 月掲載

腫瘍細胞とそれを取り巻く非腫瘍細胞の関係性（微小環境）の研究は非常に重要であり、近年、エクソソームを介した細胞間相互作用の解析は急速に明らかになりつつある。エクソソームとは直径が 30-100nm の分泌小胞体であり、内部に様々な機能性タンパク質や mRNA、microRNA を含む。様々な細胞から能動的に放出され他の細胞へ取り込まれることにより、エクソソーム中の機能分子が伝達される。しかしながら癌化に関わる転写因子がエクソソームに取り込まれるかどうかは分かっていない。Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)は低酸素応答や血管新生に関わる転写因子で、腫瘍病態では血管新生を伴った増殖や浸潤に関わるとされている。さらに、Epstein-Barr virus (EBV)の oncogene である latent membrane protein 1 (LMP1)は、HIF-1 α を誘導することで、上咽頭癌において癌進展に重要な役割を持つとされている。

本研究では、まず LMP1 発現細胞が放出するエクソソーム中に HIF-1 α が取り込まれることを電子顕微鏡とウェスタンブロット法で証明した。エクソソームは細胞から放出される前は後期エンドソームに存在するが、後期エンドソーム中に HIF-1 α が共局在することを蛍光 2 重染色で示した。また、エクソソーム中に取り込まれた HIF-1 α は他の細胞に取り込まれ、エクソソーム中の HIF-1 α はレシピエント細胞でも転写因子活性を持つ事をレポーターアッセイで示した。LMP1 発現細胞から得たエクソソームを添加した細胞は、scratch assay と Matrigel assay にて浸潤能の亢進を示し、さらに E-cadherin レベルの低下と N-cadherin レベルの上昇がみられ、上皮間葉移行現象を示唆した。さらに、野生型と Dominant-negative 型の HIF-1 α を発現させて細胞から準備したエクソソームで処理すると、E-cadherin と N-cadherin の発現の仕方が両者では反対となった。さらに上咽頭癌標本にて LMP1 と後期エンドソームマーカー CD63 の発現を検討すると、両者は正の相関を示し、EBV 陽性癌検体でも LMP1 が惹起するエクソソーム分泌がおこる事を示唆した。以上の結果より、LMP1 陽性上咽頭癌細胞から放出されるエクソソーム中に含まれる機能的な癌関連因子（特に HIF-1 α ）が腫瘍微小環境に作用し癌の進展に関わる可能性が提案された。本研究は、EBV 関連発癌の研究において、初めて LMP1 が HIF-1 α を含むエクソソーム分泌を惹起する事で、腫瘍化および癌微小環境を変化させる可能性を示したもので、学位授与に値すると判断された。