

日時：9月7日（日）13:30-14:00

会場：D会場（会議場2階 21会議室）

座長：神力 悟（熊大 医・院 生命科学）

一般演題（口演）腫瘍2（03-PM-D1～3）

03-PM-D1 「酸性細胞外により誘導される *Ahnak*（desmoyokin 遺伝子）は occludin 遺伝子発現を介して密着結合に関与する」

加藤 靖正¹、馬渡 琴織^{1,2}、遊佐 淳子³

（¹奥羽大 歯 口腔生化、²埼玉大 理 生体制御、³奥羽大 歯 口腔病理）

【目的】がん細胞は、旺盛なグルコース代謝により細胞外pH（pHe）が低下する。これは、好氣的解糖／Warburg effectとして広く知られている。私達は、酸性pHeが、がんの転移を促進する微小環境因子であることを提唱している。本研究では、マウス高転移性B16-BL6メラノーマ細胞を用いて酸性pHeにより発現が誘導される遺伝子うち、*Ahnak*（desmoyokin遺伝子）に注目し、細胞間接着関連分子への影響について検討した。

【方法】細胞はマウスB16-BL6メラノーマとマウス口腔がん細胞NR-S1細胞を用いた。これらの細胞に、レンチウイルスベクターを用いて*Ahnak* shRNAを発現させ、

*Ahnak*のノックダウン細胞を作成した。さらに細胞のクローン化を行った。

【結果】細胞間接着や上皮間葉系移行に関連する因子として、Cludin1（*Cldn1*）、Occludin（*Ocln*）、E-cadherin（*Cdh1*）、Vimentin（*Vim*）の各遺伝子発現を調べたところ、Occludin遺伝子の発現が*Ahnak* shRNA発現により低下することを見出した。この結果は、B16-BL6とNR-S1細胞の各クローン間でも同様であった。

【結語】酸性pHeは、*Ahnak*による*Ocln*発現制御を介して密着結合に関与することが示唆された。

03-PM-D2 「*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来の外膜小胞は EGF シグナルの活性化を介して膀胱癌細胞の上皮間葉転換を誘導する」

山口 雄大¹、中尾 龍馬¹、安部 公博¹

（¹感染研 細菌第一部）

【背景・目的】歯周病が、予後不良癌の代表格である膀胱癌の発症の誘因となることが知られている。これまでの検討で、歯周病原細菌の*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*（Aa）由来の菌体外膜小胞（Aa-EVs）は、細胞膨化致死因子Cdt依存的に膀胱癌細胞にDNA損傷と上皮間葉転換（EMT）を誘導することが明らかになっている。本研究では、Aa-EVsを介したCdtの伝達が膀胱癌細胞にEMTを誘導するメカニズム解明を目的とした。

【方法・結果】RNA-seqを用いた網羅的遺伝子発現解析から、Aa-EVsで刺激したヒト膀胱癌由来細胞PANC-1では、*Snai2*や*Thy1*などEMTの制御遺伝子の発現亢進が認められ、エンリッチメント解析でEMT経路の活性化と、

トランスフォーミング増殖因子(TGF)βシグナル経路の抑制が認められた。また、上皮成長因子(EGF)受容体のリガンドであるTGFαの発現がAa-EVs刺激により亢進していた。また、Aa-EVsで刺激したPANC-1ではEGFへの感受性が亢進していた。さらに、EGF受容体阻害薬、EGF受容体下流のERK1/2やAktの阻害薬によって、Aa-EVsで誘導される細胞遊走が有意に抑制されたが、EGF受容体中和抗体では遊走は抑制されなかった。

【まとめ・考察】Aa-EVsを介したCdtの伝達は、膀胱癌細胞にTGFαの産生誘導とEGFシグナル経路の活性化、EMT誘導をもたらした。これらの結果から、Aa感染随伴膀胱癌の悪性化においてTGFα-EGF受容体経路の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

03-PM-D3 「Deamidation of NF- κ B p65 at N139 enhances proliferation and anti-apoptotic properties in oral squamous cell carcinoma cells」Yiran Tu¹、Jing Gao¹、Takenobu Katagiri²、Eijiro Jimi^{1,3}(¹ Kyushu Univ Fac Dent Sci, Lab Mol Cell Biochem、² Saitama Med Univ, Div. Biomed Sci, RCGM、³ Kyushu Univ Fac Dent Sci, OBT Res Cent)

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant tumor of the oral cavity and head and neck region. Deamidation, a post-translational modification, often alters protein structure and function. Two deamidation sites in p65, a subunit of NF- κ B, N64, and N139 have been identified in cancer cells, but their roles remain unclear. In this study, endogenous p65 was knocked out (KO) in SCCVII cells using CRISPR-Cas9, followed by transfection with Flag-tagged p65 variants: wild-type (WT), N64D, N139D, and double mutant (N64D/N139D; DD). Luciferase assays showed that N139D and DD

mutants significantly reduced p65 transcriptional activity, while N64D had no effect, suggesting that deamination at N139 (N139D) is critical for regulating the transcriptional activity of p65. Stable cell lines expressing Flag-tagged WT, N64D, N139D, and DD were generated. Compared to WT, N139D exhibited the highest proliferation rate, followed by DD, while N64D matched WT. Upon TNF α stimulation, N139D and DD mutants showed enhanced resistance to cell death. These findings suggest that the N139D mutation in p65 positively regulates proliferation and anti-apoptotic properties in OSCC cells.