

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 747 号	学位申請者	平野 愛花
審査委員	主査	田松 裕一	学位 博士(歯学)
	副査	笹平 智則	副査 網谷 真理恵
	副査	奥井 達雄	副査 西 恭宏

### Exercise Suppresses Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Growth via Oncostatin M (運動は Oncostatin M を介して頭頸部扁平上皮癌の増殖を抑制する)

癌治療は大きく進歩しているが、運動不足による虚弱やサルコペニアといった病態を有する高齢癌患者は依然として予後不良である。運動はサルコペニアの最も効果的な治療法であり、運動によって骨格筋から分泌される myokine はサルコペニアの予防因子として注目されている。運動および myokine は様々な癌の進行を抑制し、予後を改善することが過去に報告されている。しかし、運動と myokine が頭頸部扁平上皮癌に与える影響について検討した報告は少ない。そこで学位申請者らは、運動が頭頸部扁平上皮癌の制御に及ぼす影響を *in vivo* で明らかにし、基礎にあるメカニズムを myokine に着目して *in vitro* で検討した。BALB/c (nu/nu)マウスを対照群と自発運動を行う運動群に分け、ヒト舌癌細胞株 HSC-3-M3 を同所異種移植し、体重、食事量、走行距離、腫瘍生着率、腫瘍体積、および生存期間を計測した。移植直前にマウスの血液を採取し、運動に関連する myokine を選出 (ELISA) した。細胞株 HSC-3 と HSC-3-M3 および OSC-19 に、選出した myokine である Oncostatin M (OSM) を添加し、細胞増殖能 (WST-8 assay) を評価し、さらに OSM を添加した HSC-3-M3 における細胞周期 (PI 法)、およびタンパク質発現 (蛍光 Western blot 法) の変化を測定した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 体重は全期間を通して対照群と運動群との間で有意差はなく、食餌摂取量は全期間を通して運動群で多い傾向にあり、腫瘍移植後から有意差が認められた。また運動群の車輪走行距離は腫瘍移植前までは増加したが、移植後は徐々に減少した。
- 2) 運動群では腫瘍生着率が有意に低く、腫瘍が生着したマウスは生着しなかったマウスと比較して車輪走行距離は有意に長く、腫瘍体積と車輪走行距離の間には弱い負の相関が認められた。
- 3) 運動群は対照群と比較して腫瘍移植後の全期間を通して腫瘍が有意に小さく、生存期間が有意に延長した。
- 4) 運動群は対照群と比較して血中 OSM 濃度が有意に上昇した。
- 5) HSC-3 と HSC-3-M3 および OSC-19 は OSM 添加で細胞増殖が抑制され、さらに HSC-3-M3 は OSM 添加で濃度依存性に細胞増殖が有意に抑制された。
- 6) OSM を添加した HSC-3-M3 では細胞周期の G0/G1 期の細胞が有意に増加、G2/M 期の細胞が有意に減少した。
- 7) OSM を添加した HSC-3-M3 では CDK 阻害因子 p21 および p27 の発現が有意に増加した。

運動は HSC-3-M3 を移植したマウスにおける腫瘍の生着と増殖を抑制し、生存期間を延長した。腫瘍移植前の運動群マウスの血中 OSM 濃度が増加していることから運動によって分泌が促進された OSM が HSC-3-M3 の病態制御に関与していることが示唆された。また、これまでの報告では myokine が免疫を介して様々な癌の病態制御に関連することが報告されているが、本研究は OSM が頭頸部扁平上皮癌細胞株に対して細胞周期を停止させることで直接細胞増殖を抑制する可能性を示唆している。本研究は代表的な myokine である OSM の影響について示しているが、生体内で分泌される myokine は数百種類存在することから、今後複数の myokine の頭頸部扁平上皮癌に対する影響について追求が必要である。

本研究は、頭頸部扁平上皮癌における運動の影響と基盤となるメカニズムについて検討したものであり、その結果運動が頭頸部扁平上皮癌の病態を制御すること、そして運動による血中濃度の上昇が示唆された OSM が頭頸部扁平上皮癌細胞の細胞周期を停止させることで細胞増殖を直接抑制することを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。