

## 6) 酸性pHeによるMMP-9活性化経路におけるPAKの役割

○川嶋 雅之<sup>1</sup>, 前田 豊信<sup>2</sup>, 鈴木 厚子<sup>2</sup>  
加藤 靖正<sup>2</sup>, 高田 訓

(奥羽大・大学院・顎口腔外科,  
奥羽大・歯・口腔機能分子生物<sup>2</sup>, 奥羽大・歯・口腔外科<sup>2</sup>)

【緒言】腫瘍細胞のエネルギー代謝は主に好気的解糖に依存することが知られている。これにより、腫瘍組織の微小環境の1つである細胞外pHが低下すると、がん細胞は極性を失い、線維芽細胞様の形態に変化する上皮間葉転換(EMT)を起こす(Kato Y *et al.* Cancer Cell Int. 2013)。マウスメラノーマ細胞B16-BL6細胞でも、細胞外pHの低下は、細胞形態を変化させ、マトリックスメタルプロテアーゼ-9(MMP-9)の発現促進につながっていた。また、この発現機構は、RhoAの活性化を介し、その下流でホスホリパーゼD1(PLD1)の活性化を伴っていたが、PLD2は関与していなかった(Maeda T *et al.* 2013 Int J Oncol. 2016)。

セリン/スレオニンキナーゼであるPAK(p21 activated kinases)は、ペプチド配列相同性に基づいて2つのグループに分類される。すなわち、グループI(PAK1, PAK2, PAK3)とグループII(PAK4, PAK6, PAK7)である。グループIは、細胞骨格動態、形態学、細胞生存や移動などを含む様々な細胞機能の調節を行っていることが知られている。一方、最近発見されたグループIIは、膵臓癌や結腸直腸癌、胃癌、乳癌などで過剰発現されていると報告されているが、その機能については不明な点が多い。そこで、本研究では、細胞外pHによるMMP-9活性化調節において、グループIIのPAK6, PAK7の役割を解明することを目的とする。

【材料・方法】B16-BL6細胞にCRISPR/Cas9を導入しPAK6, PAK7のノックアウト株を作製し、MMP-9の産生をゼラチンゼイモグラフィにて解析した。これらの細胞に野生型、キナーゼ不全型、恒常的活性型のPAK6, PAK7を強制発現させ、MMP-9産生の変化を観察した。

【結果】酸性細胞外pHによって誘導されるMMP-9の発現増加は、PAK6とPAK7の強制発

現で抑制された。PAK6, PAK7ノックアウトは、中性条件下ではMMP9発現を増加しなかったが、酸性により誘導されるMMP-9増加をさらに増加させた。これが、PAKキナーゼ活性と関連しているのかを調べる目的で、ノックアウト細胞に、恒常的活性型のPAK6, PAK7を強制発現させたところ、野生型の強制発現と比較して、MMP-9産生はさらに抑制され、キナーゼ不全型の発現は、mockと同程度までMMP-9産生増加が回復した。

【まとめ】これらの結果からPAK6, PAK7はMMP-9の発現を抑制させるネガティブフィードバック機構があると示唆された。

## 7) 口腔乾燥の自覚と唾液量、口腔湿度との相関

○高橋文太郎, 高田 訓  
(奥羽大・歯・口腔外科)

【緒言】唾液の分泌低下は、口腔乾燥症、カンジダ症、Burning Mouth Syndrome、口臭症、味覚障害などの口腔障害を誘発する。中でも口腔乾燥症は増加傾向が強く、その原因はさまざまである。

口腔乾燥症の診断と評価には唾液分泌機能の測定が一般的であるが、患者の訴えと実際の検査値とが一致しないことも多い。そのため、日常の臨床においても自覚的口腔乾燥症状と検査値との整合が重要となる。そこで本研究では、自覚症状、刺激時唾液量、安静時唾液量、口腔水分度の測定を行い、その整合性を検討した。

【対象および方法】対象は、2014年1月から2018年12月に、口腔乾燥を主訴に奥羽大学歯学部附属病院口腔外科を受診した患者のうち、薬剤性の口腔乾燥やシェーグレン症候群が否定され、全身的既往のない16例(男性:3例, 女性:13例, 平均年齢:62.3±5.4歳)とした。

検査項目はvisual analogue scale(以下VAS)、刺激時唾液量、安静時唾液量、口腔水分度、血清亜鉛値とした。Spearman順位相関係数で相関関係を検討した。

【結果】VASとサクソテストは相関を示さなかった。安静時唾液量、口腔水分度、血清亜鉛はいずれもVASと負の相関を認めた。口腔水分