

## 演題番号 12

メトホルミンによるUCA1を介した軟骨保護作用の解析

○近藤星<sup>1,2)</sup>, 服部高子<sup>1)</sup>, 桑原実穂<sup>1)</sup>, Fu Shanqi<sup>1)</sup>, 西田崇<sup>1)</sup>, 薬師寺翔太<sup>2)</sup>, 吉岡洋祐<sup>2)</sup>, 森谷徳文<sup>2)</sup>, 飯田征二<sup>2)</sup>, 滝川正春<sup>3)</sup>, 久保田聡<sup>1)</sup>

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔生化学分野

2) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 顎口腔再建外科学分野

3) 岡山大学歯学部先端領域研究センター

### 【目的】

Urothelial cancer-associated 1 (UCA1)は、尿路上皮癌で高発現するヒト科霊長類固有の long non-coding RNA である。現在までに発表者らのグループは、UCA1 のヒト骨髄間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化過程での誘導と、その発現低下による軟骨細胞分化マーカー発現の抑制を明らかにしている。今回、我々はUCA1 の発現調節に関わる因子として糖尿病治療薬メトホルミンに着目し、ヒト軟骨肉腫由来軟骨細胞株 HCS-2/8 細胞を用い、メトホルミン投与のUCA1 と軟骨細胞分化マーカー遺伝子発現への影響を検討した。

### 【方法と結果】

HCS-2/8 細胞に0~50 mM メトホルミンを添加し、24~96 時間後に細胞増殖への影響を調べた結果、48, 72, 96 時間で濃度依存的に時間経過に伴い細胞増殖が抑制された。一方で、各濃度で細胞障害性は認めなかった。0~10 mM メトホルミンを添加後14日間培養し、アルシアンブルー染色した結果、細胞外基質は5 mM まで濃度依存的に蓄積促進が顕著であったが、10mM では低下した。マーカー遺伝子発現への影響については、5mM メトホルミンを添加後48, 72 時間でUCA1, Sox9, type II collagen, aggrecan, cellular communication network factor (CCN) 3 のみでなく、miR-18a 発現の顕著な上昇とCCN2 の若干の低下を認めた。

### 【考察】

メトホルミンが軟骨細胞においてUCA1 発現を促進し、Sox9, type II collagen, Aggrecan の発現を上昇させ細胞外基質合成および蓄積を促進したことは、UCA1 による軟骨細胞分化の促進および機能維持を支持する結果となった。一方でUCA1 により発現が誘導され、軟骨細胞分化促進に働くCCN2 の発現は今回低下した。これはメトホルミンに誘導されたmiR-18a がCCN2 の発現を抑制したためと思われる。以上の結果はメトホルミンによる軟骨細胞分化促進プロセスに、CCN2 を介さない経路の関与を示唆している。