

扁平上皮がん転移機構解明

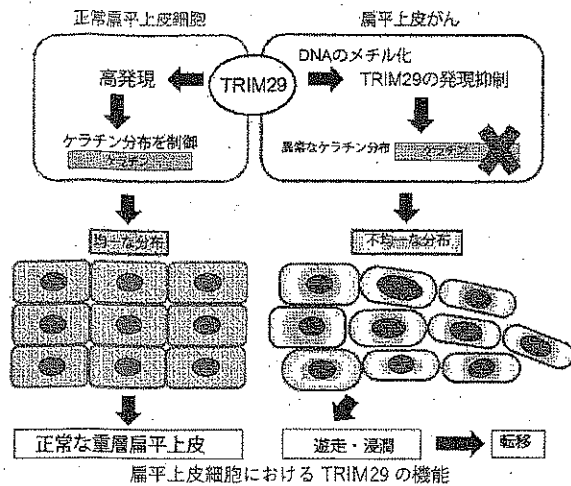
TRIM29分子が関与

診断・予後予測に有用も

北大皮膚科・皮膚化学チーム

北大皮膚科学教室の柳輝希特任助教、同大医学化学教室の畠山鎮次教授らの研究グループは、皮膚・頭頸部領域で最も多い悪性腫瘍の一つである扁平上皮がんにおいて、TRIM29分子が遊走・浸潤・転移を制御する新たな分子機構を解明した。診断・予後予測の新規バイオマーカーとして有用と考えられるほか、治療標的につながる可能性もあるという。米腫瘍学専門誌「Cancer Research」12(10)に掲載された。

扁平上皮がんは、皮膚や頭頸部領域において最も多い悪性腫瘍の一つ。「有棘細胞がん」と呼ばれ、初期段階では外科的切除などで根治するが、浸潤がんとなった場合や転移した場合には放射線治療や化学治療が効きづらく、外観に関与し、多くは高齢者の露光部に生じる。



欧米では人口10万人当たり1500〜2000人と報告されている。一方、頭頸部がんでは扁平上皮がんが90%以上を占める。口腔・咽頭・喉頭の合計で年間の罹患数は約1万5千人、死亡数は約8千人と考えられており、喫煙やヒト乳頭腫ウイルスの関与が報告されている。がん全体に占める割合は約5%で、進行してから発見されるケースも多い。

TRIM29ファミリータンパク質は多くの細胞機能に関わる分子群で、その一つであるTRIM29分子は、肺がん・大腸がん・すい臓がんなどの関連が報告されている。皮膚や口腔粘膜、食道といった重層扁平上皮にも高発現しているが、その機能は解明されていなかった。

研究では、皮膚・頭頸部の扁平上皮がんにおけるTRIM29の発現状況を解析したところ、DNAのメチル化制御によってTRIM29発現が抑制されていることが判明。そこでTRIM29の扁平上皮における機能を解明するため、扁平上皮細胞で発現をノックダウンすると細胞の遊走・浸潤・転移が促進され、逆にTRIM29を過剰に発現させると遊走・浸潤等は低下した。

次に、TRIM29の結合分子を免疫沈降法と質量分析解析を用いて網羅的に探索したところ、細胞骨格分子の一つであるケラチンと結び付いていた。TRIM29の発現を抑制すると細胞内のケラチン分布が不均一に変化した。

臨床検体でもTRIM29発現が低い検体ではケラチン分布の異常が認められた。

これらの結果からグループでは、TRIM29分子は皮膚・頭頸部の正常な重層扁平上皮においてケラチンの正常な分布を制御していると考えられると結論付けた。一方、扁平上皮がんではTRIM29発現が低下し、それがケラチン分布の異常と細胞遊走・転移能の獲得に寄与していることが分かった。

柳特任助教は「診断・予後予測マーカーとして有望であるだけでなく、今後はTRIM29が実際にケラチンをどう制御しているかを解明し、転移予防などの新規治療につながるのが次の課題」と話している。

畠山教授は「TRIM29は食道や気管支にも多く発現しており、食道がんや肺扁平上皮がんに応用できる可能性がある」と指摘。TRIM29を前立腺がん診断マーカーとして特許を取得しているほか、同大創薬科学研究教育センターと共同で、他のがんへの展開を自指したTRIM29ファミリー全分子の構造解析を進めているという。