

へんぺい 扁平上皮がんの転移メカニズムを解明

～皮膚・頭頸部がん治療への貢献に期待～

ポイント

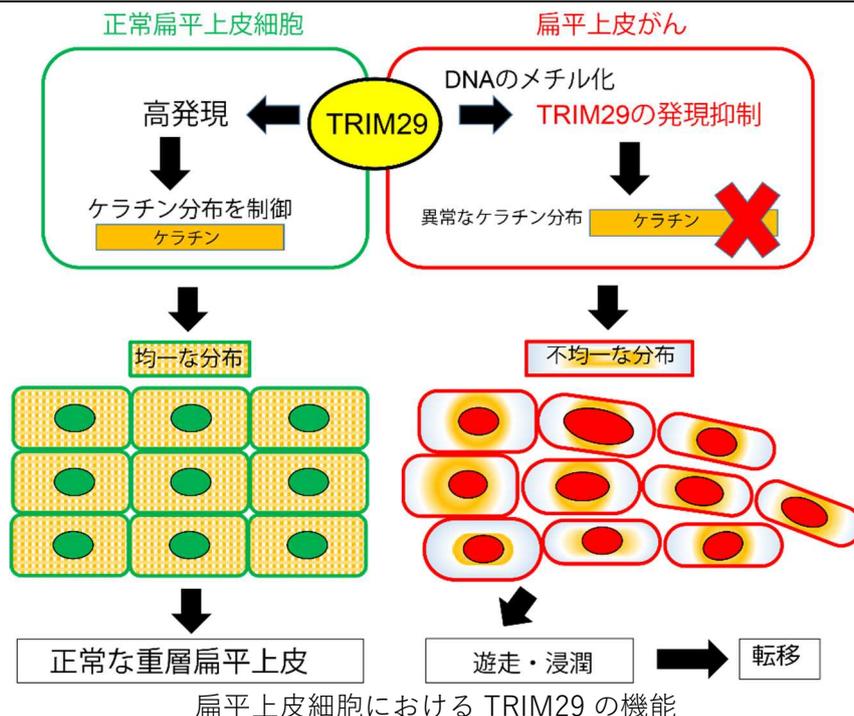
- ・皮膚がんや頭頸部*1がんが多い扁平上皮がんが転移するしくみを解明。
- ・従来機能が不明だった TRIM29 と呼ばれる分子の扁平上皮がんにおける発現制御メカニズムを解明。
- ・今後、扁平上皮がんの診断指標となることや、新規治療標的としての進展に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室の柳 輝希特任助教、同医化学教室の畠山鎮次教授らの研究グループは、皮膚や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 と呼ばれる分子ががんの転移を制御するという新しいメカニズムを解明しました。

TRIM29 分子は、皮膚・頭頸部の重層扁平上皮*2に多く発現していますが、その機能は解明されていませんでした。本研究では、扁平上皮がんにおいて、異常な DNA メチル化制御を受けて TRIM29 の発現が抑制されること、これにより細胞骨格分子であるケラチンの細胞内の分布に変化が生じ扁平上皮がんの転移が促進されることを発見しました。本成果は扁平上皮細胞における TRIM29 の分子機能を解明したものであり、診断や予後予測（病後の見通し）における生物学的指標（バイオマーカー）としての活用や、治療標的につながることを期待されます。

本研究成果は、米国東部時間 2018 年 11 月 2 日（金）公開の Cancer Research 誌（米国癌研究学会雑誌）に掲載されました。



【背景】

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です。初期段階では外科的切除などで根治しますが、浸潤*³がんとなった場合や転移した場合には治療が効きづらくなり、死に至ることも多くあります。

TRIM ファミリー分子は多くの細胞機能に関わる分子群であり、その一つである TRIM29 分子は、肺がん・大腸がん・膵臓がんなどとの関連が報告されています。一方、皮膚や頭頸部における重層扁平上皮細胞での TRIM29 の機能は解明されていませんでした。

【研究手法】

皮膚・頭頸部重層扁平上皮組織と扁平上皮がんにおいて、TRIM29 の発現を解析しました。また、TRIM29 発現の有無によって、扁平上皮細胞の遊走*⁴・浸潤・転移のしやすさが変化するか検討しました。さらに、TRIM29 の結合分子を、免疫沈降法と質量分析解析*⁵にて網羅的に探索しました。

【研究成果】

皮膚・頭頸部扁平上皮がんにおいて、DNA のメチル化*⁶制御によって TRIM29 の発現が抑制されていることがわかりました。TRIM29 分子の扁平上皮における機能を解明するために、扁平上皮細胞にて TRIM29 の発現を抑制（ノックダウン）すると、細胞の遊走・浸潤・転移が促進されました。逆に、TRIM29 を過剰に発現させると細胞の遊走・浸潤は低下しました。

次に、TRIM29 の結合分子を探索するために、免疫沈降法と質量分析解析をおこなったところ、TRIM29 と細胞骨格分子の一つである「ケラチン」の結合が認められました。TRIM29 の発現抑制（ノックダウン）によって細胞内ケラチン分布が変化し、また臨床検体においても TRIM29 の発現が低い検体ではケラチンの分布異常が認められました。これらのことから、TRIM29 分子は、皮膚・頭頸部などの正常の重層扁平上皮においてケラチンの正確な分布を制御していると考えられました。一方、扁平上皮がんでは TRIM29 発現が低下しており、それがケラチンの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わかりました。

【今後への期待】

今回の研究は、重層扁平上皮における TRIM29 の機能を明らかにしました。TRIM29 は、重層扁平上皮の腫瘍性病変における診断・予後予測の新規生物学的指標（バイオマーカー）として有用である可能性があります。また、TRIM29/ケラチン複合体は、細胞の遊走・転移のしやすさに関与している可能性が高く、扁平上皮がんにおける新規治療標的につながることを期待されます。

論文情報

論文名	Loss of TRIM29 alters keratin distribution to promote cell invasion in squamous cell carcinoma (TRIM29 の欠損はケラチンの細胞内局在を変化させ、扁平上皮がんの細胞浸潤を促進する)
著者名	柳 輝希 ¹ , 渡部 昌 ¹ , 秦 洋郎 ¹ , 北村真也 ¹ , 今福恵輔 ¹ , 柳 紘子 ¹ , 本間明宏 ¹ , 王磊 ^{1,2} , 高橋秀尚 ³ , 清水 宏 ¹ , 畠山鎮次 ¹ (¹ 北海道大学大学院医学研究院, ² 北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE), ³ 横浜市立大学医学部)
雑誌名	Cancer Research (腫瘍学の国際専門誌)
DOI	10.1158/0008-5472.CAN-18-1495
公表日	米国東部時間 2018 年 11 月 2 日 (金) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室 特任助教 柳 輝希（やなぎてるき）
医化学教室 教授 畠山鎮次（はたけやましげつぐ）

T E L 011-706-7387 F A X 011-706-7820

メール yanagi@med.hokudai.ac.jp（柳）

hatas@med.hokudai.ac.jp（畠山）

U R L <https://www.derm-hokudai.jp/jp/>（皮膚科学教室）

<https://hokudai-ikagaku.jp/>（医化学教室）

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 頭頸部 … 首から上の構造の総称のこと。
- *2 重層扁平上皮 … 体の表面を覆う組織の名称。平らな形をした細胞（扁平上皮細胞）が積み重なって（重層）形成される組織。皮膚，口腔，食道などの表面を覆っている。
- *3 浸潤 … がんが周囲に染み出るように広がっていくこと。
- *4 遊走 … 細胞が生体内のある場所から別の場所に移動すること。がんの転移は，遊走したがん細胞が移動先の臓器や組織で増殖することで起こる。
- *5 質量分析解析 … タンパク質のアミノ酸配列などを特定する方法の一つ。これによってタンパク質分子を同定できる。
- *6 DNA のメチル化 … 遺伝子の発現を制御するメカニズムの一つ。がんでは異常な DNA のメチル化が出現し，遺伝子の発現が抑制されることが多い。