

令和元年6月27日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10164

研究課題名(和文) 早期転移をきたす予後不良なメルケル細胞癌の癌間質標的療法に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research on new therapy for Merkel cell carcinoma

研究代表者

成澤 寛 (NARISAWA, YUTAKA)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：60164498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：メルケル細胞癌(MCC)の発生については未だ明らかではない。MCCが発生する細胞由来を明らかにして、前駆細胞の特性を踏まえることにより新規治療への開発につながることを本研究の目的とした。我々はMCsがヒトの毛隆起部に多数存在することを明らかにしてきた。同時に毛隆起部は毛組織の幹細胞が局在することが明らかになっている。従って、正常のメルケル細胞(MCs)とMCCを、特に毛包幹細胞マーカーに注目して免疫染色による比較を行った。その結果両者の類似性が明らかになり、MCCは毛隆起部に局在する毛包幹細胞からのmalignant transformationにより発生するという仮説を発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年増加傾向にあり、予後不良とされるメルケル細胞癌(MCC)の治療成績の改善は免疫チェックポイント阻害剤の導入が大きく寄与している。しかしながら治療抵抗例も未だ多く、分子標的薬の併用等も検討されている。MCCの細胞起源を明らかにすることにより、細胞生物学的特性がより明らかになり、新規に治療標的の分子の同定につながる。今回の研究によりMCCの毛隆起部に存在する毛包幹細胞由来説を提唱した。毛包幹細胞の特性に関する研究は多く、その知見を導入した研究が今後期待される。

研究成果の概要(英文)：The origin of Merkel cell carcinoma (MCC) is not yet clear. The purpose of this study was to clarify the origin of MCC and to lead to the development of a new treatment by taking into consideration the characteristics of precursor cells. We have clarified that there are many MCs in human hair follicle bulge. It has been also revealed that hair follicle stem cells are localized in hair follicle bulge. Therefore, we compared the immunophenotypical expressions between normal Merkel cells (MCs) and MCC using several hair follicle stem cell markers. As MCs and MCC showed similar expression, we hypothesized that MCC is generated by malignant transformation from hair follicle stem cells localized in hair follicle bulge.

研究分野：皮膚科学

キーワード：メルケル細胞 メルケル細胞癌 毛包幹細胞 毛隆起

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで報告されていない間質の変化、SMA(smooth muscle actin)を強力に発現する多数の癌関連線維芽細胞(cancer associated fibroblasts; 以下 CAsF と略記)が病初期から形成されることを発見した。近年の研究によって、腫瘍細胞の増殖促進に働くさまざまな増殖因子を産生する間質細胞と腫瘍組織との相互作用の重要性が注目されている。CAFsは、固形腫瘍の血管新生や浸潤・転移を促進することが多数の研究により明らかとなってきた。MCCにおいても癌細胞そのものではなく、癌細胞をとりまく CAFs を標的とする治療戦略が予後不良な MCC においても検討される必要性がある。

2. 研究の目的

MCC の治療は、これまで MCC に備わる特有な免疫回避機構に対応する薬物療法が主体となっているが、治療効果は十分とはいえない。我々が見出した間質の変化に着目し、免疫回避と共に CAFs という間質変化に基づく癌間質標的療法へと通じる基礎研究は、予後不良な MCC の治療戦略としての可能性を有するものである。しかし、当初予定していた混合培養による腫瘍間質の推移を確認することが難しいと判断し、これまで明らかにされていない MCC の腫瘍起源について研究を進めた。

3. 研究の方法

6 例の pure MCC と 8 例の combined MCC について、毛包幹細胞マーカーである CK15, CK19 および CD200 の発現について評価した。毛嚢を有する皮膚および毛嚢を欠く足底皮膚についても毛包幹細胞マーカーの発現を比較検討した。

4. 研究成果

当初予定していた混合培養による腫瘍間質の推移を確認することが難しいと判断し、これまで明らかにされていない MCC の腫瘍起源について研究を進めた。

MCC 腫瘍起源は未解決のままである。更に問題を複雑にしているのは、pure MCC と combined MCC が同一の腫瘍起源かどうかについてもほとんど言及されていない。

MCC が SCC などの他の上皮系腫瘍と混在する combined MCC が比較的多く存在することは、MCC が多能性幹細胞から生じる可能性を示唆している。一方、メルケル細胞(MCs)は、毛包幹細胞が局在する毛隆起部に多数存在する。そこで我々は複数の毛包幹細胞マーカーを用いて、MCC と MCs について毛包幹細胞マーカーの発現について、毛組織と毛包を欠く掌蹠の皮膚とも比較検討した。6 例の pure MCC と 8 例の combined MCC について調べた。

combined MCC は毛包幹細胞マーカーである CK15, CK19 および CD200 のいずれかを 1 つ以上発現していた。一方、pure MCC で CK19 発現を示したが、CK15 および/または CD200 の発現は示さず、毛包幹細胞マーカーの発現においては pure MCC と combined MCC における違いが明らかになった。正常毛組織の毛隆起部において CK15, CK19 および CD200 は発現したが、CK15 および CD200 は MCs が多数存在する掌蹠および毛盤には存在しなかった。

以上の結果を踏まえ、pure MCC と combined MCC は毛隆起部に存在する毛包幹細胞に由来すると考えた。特に combined MCC は MCs のみならず上皮系への分化能を有し特徴的な複合組織を形成すると考えた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

- 1) Nagase K, Kimura-Kaku H, Inoue T, Shinogi T, Narisawa Y. Usefulness of ulceration and hyperkeratosis as clinical predictors of Merkel cell polyomavirus-negative and combined Merkel cell carcinoma: A retrospective study. J Dermatol. 2019 Feb;46(2):103-109. doi: 10.1111/1346-8138.14743. Epub 2018 Dec 19.
- 2) Narisawa Y, Inoue T, Nagase K. Evidence of proliferative activity in human Merkel cells: implications in the histogenesis of Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol Res. 2019 Jan;311(1):37-43. doi: 10.1007/s00403-018-1877-x. Epub 2018 Nov 20.
- 3) Nagase K, Narisawa Y. Immunotherapy for Merkel Cell Carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2018 Sep 20;19(11):57. doi: 10.1007/s11864-018-0574-5. Review.
- 4) Narisawa Y, Koba S, Inoue T, Nagase K. Histogenesis of pure and combined Merkel cell carcinomas: An immunohistochemical study of 14 cases. J Dermatol. 2015 May;42(5):445-52. doi: 10.1111/1346-8138.12808. Epub 2015 Feb 27.

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) 永瀬浩太郎、井上卓也、凌 太郎、成澤 寛 他種皮膚悪性腫瘍を合併したメルケル細胞癌における臨床像の検討. 第 275 回日本皮膚科学会岡山地方会 - 森実真教授就任記念地方会. 2018.9.9
- 2) 米倉直美、永瀬浩太郎、小川始主夏、岩永知未、井上卓也、成澤 寛. 左下腿と右頬部にメルケル細胞癌を生じた 1 例. 第 34 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 2018.7.6
- 3) 永瀬浩太郎. メルケル細胞癌の疾患特性. 第 34 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 2018.7.6
- 4) 吉山大貴、岡 莉恵、野田麻里沙、永瀬浩太郎、凌 太郎、井上卓也、成澤 寛. 外科的侵襲なく自然消退傾向を示したメルケル細胞癌の 1 例. 第 117 回日本皮膚科学会総会. 2018.6.2

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：永瀬 浩太郎
ローマ字氏名： Nagase Kotaro
所属研究機関名： 佐賀大学
部局名： 医学部
職名： 講師
研究者番号（8桁）：30549077

研究分担者氏名：井上 卓也
ローマ字氏名： Inoue Takuya
所属研究機関名： 佐賀大学
部局名： 医学部
職名： 准教授
研究者番号（8桁）：50380754

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。