

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月23日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590375

研究課題名（和文）肺癌と HAI-1 及び LRP11 の発現に関する研究

研究課題名（英文）Role of expression of HAI-1 and LRP11 in Lung Cancer

研究代表者

田中 弘之 (TANAKA HIROYUKI)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：90433060

研究成果の概要（和文）：

1. HAI-1 は気管支気道上皮および肺胞上皮の細胞膜、特に側一底部にかけて発現していた。
2. 傷害された気管上皮では線毛円柱細胞の HAI-1 の局在が内腔側に変化していた。
3. LRP11 は、ヒト臓器において脳・前立腺・精巣および肺に遺伝子発現が認められた。
4. LRP11 の発現は非小細胞性肺癌において正常組織と比較して亢進していた。
5. 肺腺癌では、臨床病理学的進行度と LRP11 遺伝子発現との相関関係が示唆された。
6. 肺扁平上皮癌では、LRP11 遺伝子発現が高値である傾向にあった。

研究成果の概要（英文）：

1. We found that HAI-1 is expressed by the bronchial respiratory epithelium with basolateral localization.
2. In the injured pulmonary tissue, HAI-1 showed distinct apical translocation in ciliated epithelial cells of the bronchiole.
3. Distinct expression of LRP mRNA was observed in the brain, prostate, testis and lung tissue.
4. Expression of LRP11 mRNA was increased in non-small cell lung cancer as compared with normal lung tissue.
5. In pulmonary adenocarcinoma group, the correlation of clinicopathologic stage and expression of LRP11 mRNA was suggested.
6. In pulmonary squamous cell carcinoma group, expression of LRP11 mRNA appears to be increased as compared with normal lung tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学、人体病理

キーワード：肺癌、HGF: Hepatocyte growth factor、HGF activator inhibitor type-1、LRP11: Low density lipoprotein receptor-related protein 11

1. 研究開始当初の背景

肺癌の発生率は年々増加傾向にある。肺癌の早期発見は予後の改善に関する重要な因子が考えられ、肺癌の浸潤・転移機構に対する様々な因子の解析や新規腫瘍マーカーの開発が進められてきたが、その生物学的機序については未だ不明な点が多い。近年になり、数多くの細胞膜結合型セリンプロテアーゼが報告された。これらには、GPI アンカー型のものと II 型細胞膜貫通型のものがある。後者は現在まで 20 数種類の報告があり、一部のものは種々の癌との関連性が報告されている。中でも **matriptase** はトランスジェニックマウスモデルを用いた研究で、皮膚における過剰発現が扁平上皮癌の発生をもたらすことが報告されており、発癌との関連性が強く示唆されている。前立腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、大腸癌および悪性中皮腫との関連も報告され、**hepatocyte growth factor (HGF)** や **pro-urokinase** の活性化などの、多彩な生理活性も報告されている。これらの II 型膜結合型セリンプロテアーゼの活性制御に関わることが想定されている分子は、当初血中の HGF 活性化酵素 (HGF activator) のインヒビターとして報告された **HGF activator inhibitor type-1 (HAI-1)** である (図 1)。特に **matriptase** の活性制御において、HAI-1 は決定的な役割を有しており、単なるインヒビターとしての役割のみならず、互いの LDL 受容体様ドメイン間の **homophilic** な結合を介して、**matriptase** 前駆体の細胞内分子シャペロンとして **matriptase** 前駆体の局在と活性化にも重要な役割を有することが明らかとなった。

2. 研究の目的

このため、肺癌における浸潤・転移機構と肝細胞増殖因子 **Hepatocyte Growth Factor (HGF)** 系およびその制御の要である **HGF activator inhibitor type-1 (HAI-1)** および **HAI-1** 類似蛋白である **Low density lipoprotein receptor-related protein 11 (LRP11)** がどのように関わっているかを明らかにすることは、肺癌の分子学的病態の一側面を解明することにつながり、また新規分子標的治療薬の標的にもなりうる可能性がある。

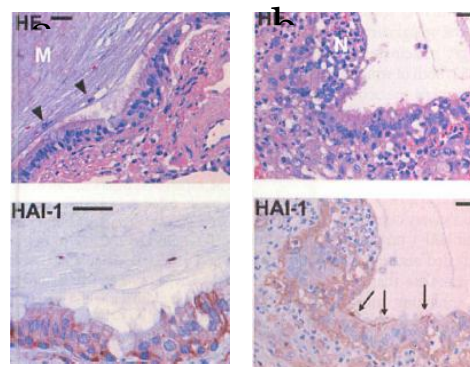
3. 研究の方法

- (1) HAI-1 と LRP11 (HAI-1-like protein) の正常組織における発現部位、パターンを比較する。
- (2) 肺癌における HAI-1 と LRP11 (HAI-1-like protein) の発現と、病期および予後との関連を明らかにする。
- (3) LRP11 (HAI-1-like protein) の機能を解析する。特に、**matriptase** の分子シャペロンとして機能する可能性について検証する。

4. 研究成果

・研究に使用した肺癌の手術材料に関しては、当大学倫理委員会承認済みである。

HAI-1 は気管支気道上皮および肺胞上皮の細胞膜、特に側一底部にかけて発現していた (下図 a) が、傷害された気管上皮では線毛円柱細胞の HAI-1 の局在が内腔側に変化していた (下図 b)。



(2) LRP11 は、ヒト臓器において脳・前立腺・精巣および肺に遺伝子発現が認められた。

(3) LRP11 の発現は real-time RT-PCR を用いて非小細胞性肺癌において正常組織と比較した結果、非小細胞癌群で亢進していた。特に肺腺癌では、臨床病理学的進行度と LRP11 遺伝子発現との相関関係が示唆された。肺扁平上皮癌では、LRP11 遺伝子発現が高値である傾向にあった。

LRP11に関する文献的報告は全くなく未知の新規蛋白質であることから、抗LRP11抗体は市販されていない。このためヒトLRP11に対する新規抗体を作成し、肺癌の手術材料を用いて、免疫染色により、その蛋白発現と、臨床進行度、無病性生存率および生存率と相関関係があるかどうか、LRP11が再発・予後因子となりうるか検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Fukushima T, Kawaguchi M, Yorita K, **Tanaka H**, Takeshima H, Umezawa K, Kataoka H. Antitumor effect of dehydroxymethylepoxyquinomicin, a small molecule inhibitor of nuclear factor- κ B, on glioblastoma. Neuro Oncol. [Epub ahead of print] 2012. 査読有り

2. Fukushima T, Kawaguchi M, Yamasaki M, **Tanaka H**, Yorita K, Kataoka H. Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 suppresses metastatic pulmonary colonization of pancreatic carcinoma cells. Cancer Sci. 102(2):407-13, 2011 査読有り

3. Umekita K, Miyauchi S, Ueno S, Takajo I, Kusumoto K, Hasuike S, Umekita Y, **Tanaka H**, Nagata K, Nagatomo Y, Kataoka H, Shimoda K, Okayama A. Improvement of rheumatoid arthritis and autoimmune hepatitis in a patient treated with the tumor necrosis factor inhibitor, etanercept. Intern Med. 50(11):1245-9, 2011 査読有り

4. Takahashi N, Fukushima T, Yorita K, **Tanaka H**, Chijiwa K, Kataoka H. Dickkopf-1 is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells and is involved in invasive growth. Int J Cancer. 126(7):1611-20, 2010 査読有り

5. Cheng H, Fukushima T, Takahashi N, **Tanaka H**, Kataoka H. Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 regulates epithelial to mesenchymal transition through membrane-bound serine proteinases. Cancer Res. 69(5):1828-35, 2009 査読有り

6. **Tanaka H**, Fukushima T, Yorita K, Kawaguchi M, Kataoka H. Tissue injury alters the site of expression of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 in bronchial epithelial cells. Hum Cell. 22(1):11-7, 2009 査読有り

[学会発表] (計2件)

1 田中弘之：多彩な組織像を示した卵巣明細胞腺癌の一剖検例 第99回日本病理学会総会 2010年4月28日、東京

2 田中弘之：アントラサイクリン関連心筋炎と考えられた一剖検例 第98回日本病理学会総会 2009年5月2日、京都

[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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/patho2/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 弘之 (TANAKA HIROYUKI)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：90433060

(2) 研究分担者

片岡 寛章 (KATAOKA HIROAKI)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：10214321

(3) 連携研究者

()

研究者番号：