

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25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23890125

研究課題名（和文） 口腔癌におけるチロシンホスファターゼPRL-3の発現と意義

研究課題名（英文） Expression of PRL-3 and its clinicopathologic significance in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

吉田 祥子 (YOSHIDA SHOKO)

岡山大学・岡山大学病院・医員

研究者番号：00616047

研究成果の概要（和文）：

Protein phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3)は正常粘膜上皮と比較して上皮異形成および口腔扁平上皮癌ではPRL-3の発現上昇を認め、高分化型および比較的浸潤度の低い口腔扁平上皮癌症例においてPRL-3の発現上昇を認めた。さらに、4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO)誘導ラット舌癌モデルでも上皮異形成ならびに扁平上皮癌組織においてPRL-3の発現上昇が認められた。口腔扁平上皮癌においてPRL-3は、癌化および癌の分化に関与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Protein phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3) expressions were significantly higher in oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia than in normal mucosa. PRL-3 expression were correlated with histological differentiation and histological grading of mode of invasion. PRL-3 expression was increased in squamous cell carcinoma and epithelial dysplasia in rat tongue carcinogenesis by 4-nitroquinoline 1-oxide. Our results suggest that PRL-3 plays a key role in tumorigenesis and it may be a novel marker of oral cancer progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：PRL-3、口腔扁平上皮癌

1. 研究開始当初の背景

PRL-3 は、肝臓の再生に関与する蛋白として同定され、細胞増殖、分化、有糸分裂周期の調整や発癌性形質転換といった機能を有するチロシンホスファターゼの中の PRL family の一つである。PRL-3 の構造は、N 末端に CX5R と WPD loop からなる PTP ドメインをもち、C 末端にはファルネシル化修飾を受ける CAAX box が存在する。PRL-3 は、また p53 の優性阻害性変異体である p53 R248Q 変異体に結合するタンパクとしても同定され、p53 と結合してホスファターゼ活性非依存的に p53 の転写活性を亢進することが報告されている。そして、p53 の優性阻害性変異をもつ癌患者では p53 の劣性変異をもつ患者と比較して予後が悪いことが報告されており、各種癌において p53 と PRL-3 の関連は重要であると考えられる。現在まで、PRL-3 は胃癌、大腸癌、乳癌、悪性黒色腫などの様々な癌組織でその発現が上昇し、リンパ節転移や予後との関連が報告されているが、口腔癌における PRL-3 の発現とその役割についての報告は国内外で全くなされていない。

2. 研究の目的

p53 は、標的遺伝子の転写制御を介して細胞周期の停止、DNA 修復、アポトーシスならびに細胞老化を誘導し、細胞の癌化を制御する代表的な癌抑制遺伝子である。本研究の特色は、p53 の新規結合蛋白として初めて同定された PRL-3 に着目し、口腔癌の発癌、増殖、

浸潤、転移、分化に及ぼす PRL-3 の役割を検討し、PRL-3 の予後因子としての有用性の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 上皮異形成と口腔扁平上皮癌症例における PRL-3 発現の検討：ヒト口腔上皮異形成（軽度、中等度、重度）症例および口腔扁平上皮癌症例における PRL-3 の発現を免疫組織化学的に検討し、癌化過程のどの段階で PRL-3 の発現が上昇するかを明らかにする。また、増殖に関連する ki-67 や分化に関連するサイトケラチン(CK)と PRL-3 の発現との関連についても検討を行う。さらに、PRL-3 は p53 に結合する蛋白として同定されていることから、p53 およびアポトーシスに関連する BAX, Bcl-2 の発現との関連についても検討を加える。

(2) 4NQO 誘発ラット舌発癌モデルを用いた癌化過程における PRL-3 発現の検討：臨床症例の PRL-3 発現を検証するために、4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO)誘発ラット舌発癌モデルを用いて、項目 1 と同様に PRL-3 等の発現を経時的に検討する。

4. 研究成果

(1) PRL-3 の発現は、腫瘍細胞の主に細胞質に認められたが、症例によっては、腫瘍細胞の細胞質の他に核にも PRL-3 の発現が認められた (図1)。

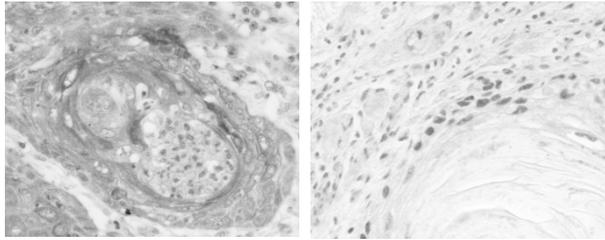


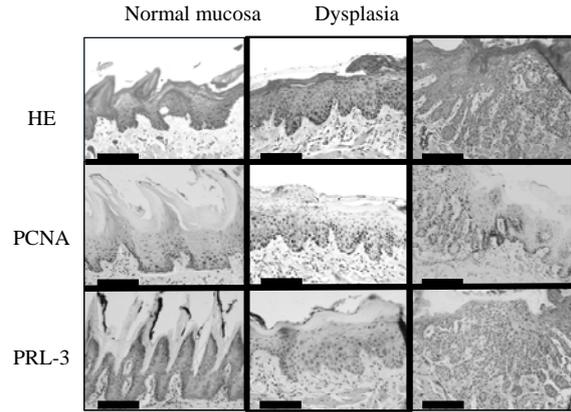
図 1 : 口腔扁平上皮癌におけるPRL-3の発現

左 : 細胞質にPRL-3の発現を認めた口腔扁平上皮癌の免疫組織像

右 : 核にPRL-3の発現を認めた口腔扁平上皮癌の免疫組織像

PRL-3は様々な種類の癌において発現が上昇し、リンパ節転移との関連について報告されているが、本研究では、正常粘膜上皮と比較して上皮異形成および口腔扁平上皮癌ではPRL-3の発現上昇を認めたことからPRL-3は癌化に関与すると考えられた。また、高分化型口腔扁平上皮癌症例および組織学的浸潤度を示すYK分類にて比較的浸潤度の低い1、2、3型の症例においてPRL-3の発現上昇を認めた。また、PRL-3の発現と分化マーカーであるCK17の発現の間に正の相関関係を認めた。一方では、PRL-3の発現とStage分類や頸部リンパ節転移との間には関連は認められず、このことは多くの他の癌種でみられる浸潤・転移に関与するというPRL-3の機能とは大きく異なり、口腔扁平上皮癌においては癌の浸潤・転移よりむしろ癌の分化に関与する特徴的な役割を果たすことが示唆された。

(2)癌化過程でのPRL-3の関与がヒト材料で示されたため、動物における化学発癌モデルにて検討を行ったところ、4NQO誘導ラット舌癌モデルでも上皮異形成ならびに扁平上皮癌組織においてPRL-3の発現上昇傾向が認められ(図2)、PRL-3は癌化に関与することが示唆された。



(Bar ; 100 μ m)

図 2 4NQO 誘発ラット発癌モデルにおけるPRL-3 の発現

HE 染色にて対照群の粘膜は健全粘膜を呈していた。上皮異形成を示す切片では、不規則な上皮の肥厚と基底細胞層の極性の消失や滴状型の上皮突起がみられた。扁平上皮癌を示す切片では、角化傾向の強い腫瘍細胞の増殖がみられた。癌細胞浸潤先端部では、核分裂像や多形性、異型性を示す基底細胞様細胞が存在した。

PCNA は正常粘膜上皮では基底細胞層に、上皮異形成では基底細胞層から棘細胞層に、扁平上皮癌では最外層の腫瘍細胞にかけて強く発現していた。

PRL-3 は正常粘膜上皮では基底細胞層には発現を認めなかったが、上皮異形成では基底細胞層から棘細胞層にかけての細胞質に発現を認めた。扁平上皮癌では腫瘍細胞の細胞質および核に発現を認めた。

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 1 件)

- ① Hassan NM, Hamada J, Kameyama T, Tada M, Nakagawa K, Yoshida S, Kashiwazaki H, Yamazaki Y, Suzuki Y, Sasaki A, Nagatsuka

H, Inoue N, Moriuchi T、 Increased expression of the PRL-3 gene in human oral squamous cell carcinoma and dysplasia tissues. 査読有、12 卷、2011、947-51.

〔学会発表〕 (計 1 件)

- ① Yoshida S, Kishimoto K, HASSAN NMM, Domae S, Yoshioka N, Sasaki A, Expression of cytokeratin in development, invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma, 21 Congress of the European Association for Cranio-Maxillo- Facial Surgery, 2012/09/11～15、Dubrovnik (Croatia)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 祥子 (YOSHIDA SHOKO)

岡山大学・岡山大学病院・医員

研究者番号 : 00616047