

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2007～2009
課題番号：19390432
研究課題名 (和文) プロテオーム解析による頭頸部癌診断・治療の新しい展開
研究課題名 (英文) New approach for diagnosis and treatment of head and neck cancer by proteomics analysis
研究代表者
福田 諭 (FUKUDA SATOSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20125347

研究成果の概要 (和文)：

扁平上皮癌におけるプロテオーム解析研究にて、いくつかのタンパク質群を同定してきた。その中で同定されたユビキチンに注目し、頭頸部癌とユビキチンとの関連について検討した。その中で TRIM32 は癌細胞の増殖や転移、そして抗癌剤の耐性化に関与する癌遺伝子として機能することが示唆され、タンパク質分解に関与する UBE2Q2 が癌抑制遺伝子的な働きをすることから考えると、ある種の癌遺伝子産物の分解制御に関与する可能性があることを示唆した。

研究成果の概要 (英文)：

We analyzed the function of Ubiquitin in head and neck cancer. We considered TRIM32 and UBE2Q2 as a important factor to control the treatment of advanced head and neck Cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部癌、プロテオーム、ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌の治療においては、再建術の進歩や強力な放射線化学同時併用療法により治療成績の改善が期待されてきたが、いまだに大きな改善の余地が残されていると言わざるを得ない。個々の頭頸部癌は本質的に異なる特性（腫瘍悪性度・放射線/抗癌剤感受性など）を有しているが、これらの増殖・制御の基本的メカニズムや実地臨床に真に直結する評価法は未だにないのが現状であり、基礎的研究に裏打ちされた臨床的 break through が強く求められていた。

2. 研究の目的

すでに我々は同じ扁平上皮癌である食道癌検体を用いたプロテオーム解析研究にて、組織型によりその構成タンパク質が全く異なることを確認し、癌化や分化に関わるタンパク質群の他、予後やリンパ節転移に関連したタンパク質群を同定してきた (*Proteomics*, 2006)。その中で 4 種類同定されたユビキチンに注目し、頭頸部癌とユビキチンとの関連について検討した。

3. 研究の方法

(1) ヒト頭頸部扁平上皮癌において TRIM32 の mRNA の発現が上昇していることが報告された。しかし、発癌における TRIM32 の機能的役割はいまだ明らかにされていないため、本研究では TRIM32 の分子生化学的機能解析を行った。

(2) また特に UBE2Q2 遺伝子の発現上昇と頭頸部悪性腫瘍との関係が病理組織学的手法及び分子生化学的手法を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) これまでに、TRIM32 は Piasy の分解を介して、UVB によるケラチノサイトのアポトーシスを抑制することが報告されていた。しかし、頭頸部扁平上皮癌は口腔や咽喉頭の粘膜に発生し UVB の影響はほとんど受けないことから、別の標的タンパク質の分解を介して頭頸部扁平上皮癌の発癌に関与しているのではないかと考えられた。今回の研究で同定した Abi2 はこれまでの報告から癌抑制遺伝子として機能することが示唆されている。このため、TRIM32 が Abi2 をユビキチン化し分解を促進することで、癌遺伝子として働くことが考えられる。また、Abi2 は非受容体型チロシンキナーゼ c-Ab1 と複合体を形成し、c-Ab1 の基質が結合するのを阻害することが報告されている。このため、TRIM32 によって Abi2 の分解が促進されることでフリーな活性化型 c-Ab1 が増加し、結果として細胞増殖を促進、また発癌に関与するのかもしれない。また、Abi2 は細胞運動能に対し抑制的に働くという報告があることから、TRIM32 が Abi2 の分解を促進することで細胞運動能を促進している可能性がある。この結果から、TRIM32 が癌細胞の浸潤や転移にも関与していることが示唆される。さらに、TRIM32 がシスプラチンによるアポトーシスを抑制することから、シスプラチンの耐性化にも関与していることが考えられた。今回の研究結果より、ユビキチンリガーゼ TRIM32 の新規標的タンパク質として Abi2 を同定した。そして、TRIM32 は癌細胞の増殖や転移、そして抗癌剤の耐性化に関与する癌遺伝子として機能することが示唆された。

(2) 今回の研究において示された頭頸部扁平上皮癌細胞株や頭頸部扁平上皮癌組織でUBE2Q2の発現上昇という結果は、通常であればUBE2Q2が癌遺伝子としての性質を有しているものと考えることが可能である。しかしながら、CisplatinやDocetaxelなどの抗腫瘍薬に対し耐性を獲得した頭頸部扁平上皮癌細胞株や再発頭頸部扁平上皮癌組織においてUBE2Q2の発現の減少が認められた。またUBE2Q2を過剰発現した頭頸部扁平上皮癌細胞株では細胞増殖が抑制され、さらにUBE2Q2を過剰発現させた線維芽細胞株においては、細胞集塊の形成や足場依存性の細胞増殖の抑制が確認された。これらのことからUBE2Q2が癌抑制遺伝子的な働きをしていることが推察された。タンパク質分解に関与するUBE2Q2が癌抑制遺伝子的な働きをすることから考えると、ある種の癌遺伝子産物の分解制御に関与する可能性がある。また、癌化した細胞においてはUBE2Q2遺伝子に変異することで不活化され、その正常機能が破綻している可能性も考えられた。UBE2Q2遺伝子およびその遺伝子産物の研究は、癌化制御に関与するタンパク質を解明するための端緒となり得ると考えられ、さらには頭頸部扁平上皮癌発生の臨床学的指標および新規抗癌剤開発における一助として寄与する可能性が示唆された。

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8件)

1. Maeda H, Miyajima N, Kano S, Tsukiyama T, Okumura F, Fukuda S, Hatakeyama S.: Ubiquitin-Conjugating Enzyme UBE2Q2 Suppresses Cell Proliferation and Is

Down-Regulated in Recurrent Head and Neck Cancer. *Mol Cancer Res*, 査読有, 7: 1553-1562, 2009

2. Kano S, Miyajima N, Fukuda S., Hatakeyama S.: Tripartite motif protein 32 facilitates cell growth and migration via degradation of Abl-interactor 2. *Cancer Res*, 査読有, 68: 5572-5580, 2008
3. Mizumachi T, Suzuki S, Naito A, Carcel-Trullols J, Evans TT, Spring PM, Oridate N, Furuta Y, Fukuda S.: Increased mitochondrial DNA induces acquired docetaxel resistance in head and neck cancer cells. *Oncogene*, 査読有, 27: 831-838, 2008

[学会発表] (計5件)

1. 真栄田裕行, 加納里志, 畠山鎮次, 福田諭: UBE 2 Q 2 suppresses cell proliferation and is down-regulated in recurrent head and neck cancer. 第110回日本耳鼻咽喉科学会. 東京, 2009.5.14-16
2. Kano S, Hatakeyama S Fukuda S.: TRIM32 facilitates cell growth, migration and anti-apoptosis. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Nara, Japan, 2008.4.3-5

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 諭 (FUKUDA SATOSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 20125347

(2) 研究分担者

本間 明宏 (HOMMA AKIHIRO)

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号：30312359

畠山 鎮次 (HATAKEYAMA SHIGETUGU)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70294973

白土 博樹 (SHIRATO HIROKI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20187537

(3) 連携研究者

()

研究者番号：