

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461696

研究課題名(和文)表皮細胞のゲノム不安定性と発癌制御・進展機構

研究課題名(英文)Genomic instabilities and tumorigenesis in epidermal keratinocytes

研究代表者

久保 宜明(KUBO, Yoshiaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：10260069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：表皮細胞由来の腫瘍性病変である日光角化症(AK)、Bowen病(BD)、有棘細胞癌(SCC)の標本を用いて、セネッセンス関連因子macroH2A1の発現を免疫組織学的検索にて検討した。SCCと比較して、AKでは発現が強い傾向がみられた。また、BDと比較して、AKでは統計学的には有意な差をもって発現が強かった。AKからSCCへの進展には脱セネッセンス機構が関与している可能性が考えられ、BDの病態にはAKと異なる機構が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the expression of senescence-related protein, macroH2A1, in actinic keratosis (AK), Bowen's disease (BD), and squamous cell carcinoma (SCC) by immunohistochemical analysis. Immunoreactivity for macroH2A1 was greater in AK than in BD and SCC. We suppose that AK may progress to SCC by escaping from the state of senescence and the pathogenesis of BD may be different from that of AK.

研究分野：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：表皮細胞 腫瘍化 日光角化症 Bowen病 有棘細胞癌

1. 研究開始当初の背景

ヒト正常細胞で癌遺伝子が活性化すると細胞増殖が亢進するのではなく、一般の細胞老化に類似した細胞増殖の停止が生じる。癌抑制機構と考えられ、“oncogene-induced senescence (OIS)”と称されたが、放射線や発癌物質など他のDNA傷害性ストレスによっても同様の現象が生じることから、最近では“stress-induced senescence (SIS)”と総称されている。

以前に当教室では表皮細胞増殖性病変において、SIS マーカーの1つでDNA損傷を検出する γ H2AXの発現を免疫組織学的に検索し、表皮内癌の日光角化症(AK)では、浸潤癌の有棘細胞癌(SCC)と比較して、セネセンス状態の細胞が有意に多いことを示した。しかしその後今まで、DNA損傷以外を検出する他のSISマーカーを用いて詳しい検討はまだ報告されておらず、さらなる検討が必要である。

2. 研究の目的

表皮細胞由来の腫瘍性病変である日光角化症(AK)、Bowen病(BD)、有棘細胞癌(SCC)の標本を用いて、SISマーカーの1つでヘテロクロマチンを検出するmacroH2A1の発現を調べることによって、それぞれの分子病態を検討する。

3. 研究の方法

AK、BD、SCCの生検・手術標本のパラフィン切片を用いて、macroH2A1抗体により免疫組織学的検索を行った。免疫反応性は陽性細胞の占める比率にて、5%未満を陰性、5~24%を弱陽性、25~49%を中等度陽性、50%以上を強陽性とした。統計解析は、 χ^2 検定を用いた。

4. 研究成果

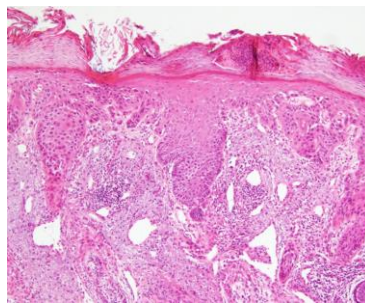
(1) まず、本研究で用いた各表皮細胞由来の腫瘍性病変の特徴と組織像を示し、検討した標本の正当性を示す。

①日光角化症 (AK)

(臨床) 高齢者の露光部に生じる。鱗屑、痂皮を伴う境界不明瞭な紅斑や角化病変が形成される。



(組織像) 基底層を中心に大小不同で配列不整な角化細胞が増殖する。真皮への腫瘍細胞の浸潤はない。真皮には日光変性が見られる。

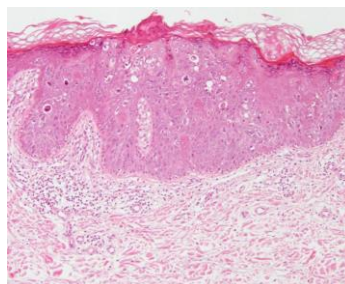


②Bowen病 (BD)

(臨床) 高齢者の非露光部に生じることが多い。境界明瞭な紅褐色~黒褐色局面を示す。

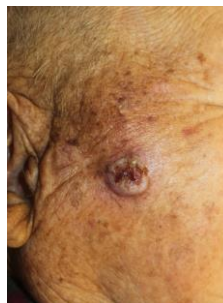


(組織像) 表皮全層に異型な角化細胞の増殖がみられ、異常角化細胞や clumping cells もみられる。真皮への腫瘍細胞の浸潤はない。

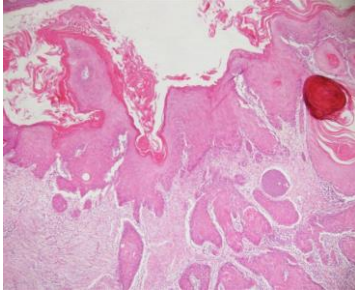


③有棘細胞癌 (SCC)

(臨床) 高齢者の露光部に生じる。AKやBDなどの表皮の先行病変に加え、日光、ヒ素、タールなどの発癌因子により発症する。

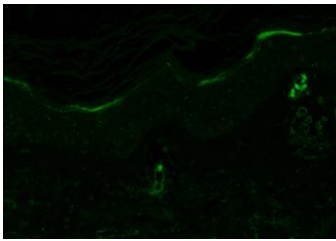


(組織像) 表皮基底膜を破壊し、真皮以下へ腫瘍細胞の浸潤がみられる。腫瘍は個細胞角化、癌真珠など角化傾向を示す。



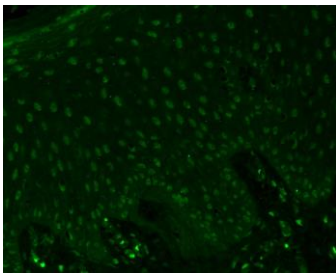
(2) 免疫組織学的検索

①正常表皮



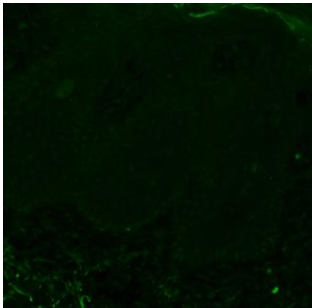
調べた正常表皮 10 例全例で陰性であった。

②日光角化症 (AK)



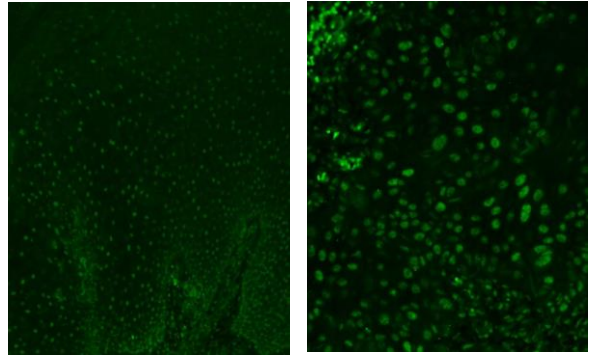
調べた AK10 例では、(陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性) は、(1, 1, 3, 5) だった。半数の症例で強陽性を示し、1 例を除き、発現がみられた。

③Bowen 病 (BD)



調べた BD10 例では、(陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性) は、(7, 2, 1, 0) だった。BD では、多くの症例で陰性だった。

④有棘細胞癌 (SCC)



調べた SCC10 例では、(陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性) は、(4, 2, 0, 4) だった。SCC では、強陽性を示す症例があった (4/10 例) が、他は陰性、弱陽性だった。

(3) 統計学的解析 (χ^2 検定)

①AK vs 正常表皮

p=0.00096

統計学的に有意に差がみられた。

②AK vs BD

p=0.013

統計学的に有意に差がみられた。

③AK vs SCC

p=0.078

AK で発現が強い傾向がみられたが、解析したサンプル数が少ないため、統計学的には有意に差はみられなかった。

(4) 考察

①以前の γ H2AX の発現と同様に、macroH2A1 の発現は AK において最も強かったが、AK と SCC 間に統計学的に有意な差はみられなかった。今後、症例数を増やし検討する必要がある。

②BD は AK と同様に表皮内癌であるが、macroH2A1 の発現はほとんどみられず、AK と BD 間に統計学的に有意な差があった。以前の γ H2AX の発現と同様の結果であり、AK と BD は同じ表皮内癌であっても、発症機構が異なると考えられる。

③最近 SIS の状態は、SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる分泌タンパク質 (IL-6, IL-8 など) を高発現する表現型であることも明らかになってきている。SIS の状態は、抑制機構として働く一方で、炎症により発癌を促進する方向に働く可能性もあり、今後、SASP など他の SIS マーカーを用いて、検討を継続する必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 宜明 (KUBO Yoshiaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：10260069

(2) 研究分担者

石上 剛史 (ISHIGAMI Takeshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号：40464359

松立 吉弘 (MATSUDATE Yoshihiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号：80622729