

令和 4 年 4 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16867

研究課題名(和文)皮膚有棘細胞癌の増殖転移シグナルにおける新規転写因子OVOLの役割

研究課題名(英文)The role of OVOL in the tumor progression in cutaneous SCC

研究代表者

伊東 孝通(Ito, Takamichi)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：40632964

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文): OVOL1, OVOL2ともに前がん病変である日光角化症では過剰発現し、有棘細胞がんでは発現が低下していた。さらに上皮間葉転換の重要な調節因子であるZEB1は日光角化症で発現が低下、有棘細胞がんが増加し、OVOL2と負の相関関係にあった。細胞株を使った実験では、OVOL1/2のそれぞれのノックダウンでZEB1はmRNAレベル、蛋白レベルで発現増加し、さらにOVOL2のノックダウンでは培養細胞の浸潤能が増加していた。皮膚有棘細胞がんの前がん病変である日光角化症から有棘細胞がんへ進展するにあたり、OVOL2が上ZEB1を調節することで癌への進展を抑制している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚有棘細胞がんの前がん病変である日光角化症は非常にありふれた病変である。ほとんどの日光角化症は表皮内病変として皮膚の浅い部分に留まるが、ときに有棘細胞がんへと進展し全身に転移することがある。全身に転移した皮膚有棘細胞がんに対する有効な治療は今のところ見つかっていないが、日光角化症が有棘細胞がんへ進展する詳細なメカニズムを解明できれば、有棘細胞がんそのものの予防へとつながる。本研究では新規転写因子OVOL2が上皮間葉転換の重要な因子であるZEB1を介して日光角化症が有棘細胞がんへの進行を抑制している可能性を示した。

研究成果の概要(英文): We showed for the first time expression of OVOL1 and OVOL2 in squamous cell carcinoma and its precancerous lesion actinic keratosis. in vitro analyses and immunohistochemistry of the patient samples suggest that OVOL2 inhibits the progression actinic keratosis toward squamous cell carcinoma via regulating ZEB1.

研究分野: Skin cancer

キーワード: OVOL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人体の最外層である皮膚は、外界の様々な刺激から人体を守る重要なバリアとして働くが、同時に紫外線などによってDNA損傷を受けやすく、しばしば表皮ケラチノサイトの癌化を生じる。しかし、その多くは表皮内癌である日光角化症やBowen病の状態経過し、長期間にわたって表皮に留まり真皮に浸潤しない。一般に上皮内癌が間質に浸潤する際には、上皮系癌細胞が間葉系細胞へと形質を転換する上皮間葉転換が必要となる。日光角化症やBowen病では表皮が異型細胞に置換されてはいるが、外方向性の分化は保たれている。すなわち、細胞分化を促す強いシグナルがかかっている。

OVOL1, OVOL2は哺乳類の上皮に広く発現する新規遺伝子として同定された。マウスを用いた実験から、OVOL1/2は転写因子として胎生期の上皮組織の正常な発生に必須であることが知られている。いくつかの悪性腫瘍においては上皮間葉転換を阻止する可能性が示唆されているが、ヒトにおける役割は大部分が未解明である。こうした背景から、申請者らは、ヒト皮膚におけるOVOL1/2の機能解明を目的に研究を行ってきた。

これまで我々は、

OVOL1/2は表皮・毛包・毛包系腫瘍に強く発現し、表皮の分化・毛包の形成に深く関わること (Ito T, et al. Am J Pathol 2016)

有棘細胞癌(皮膚扁平上皮癌)においてOVOL1/2がc-Mycを介して癌細胞の分化を制御していること (Ito T, et al. Mod Pathol 2017)などを明らかにした。

これらの結果は、OVOL1/2がヒト表皮・皮膚付属器のホメオスタシスや器官形成に重要な役割を果たすだけでなく、腫瘍形成や腫瘍制御にも関与していることを示唆している。特筆すべきことに、OVOL1/2が分化方向への強いシグナルをかけ上皮間葉転換を阻止することで、表皮内癌から浸潤癌への移行を阻止している可能性を我々は初めて示した。これまでの我々の知見をさらに発展させるべく、本研究ではマイクロアレイ等を用いてOVOL1/2が制御する遺伝子を網羅的にスクリーニングし、皮膚有棘細胞癌の増殖転移に関わるOVOL1/2のシグナル伝達経路を解明する。

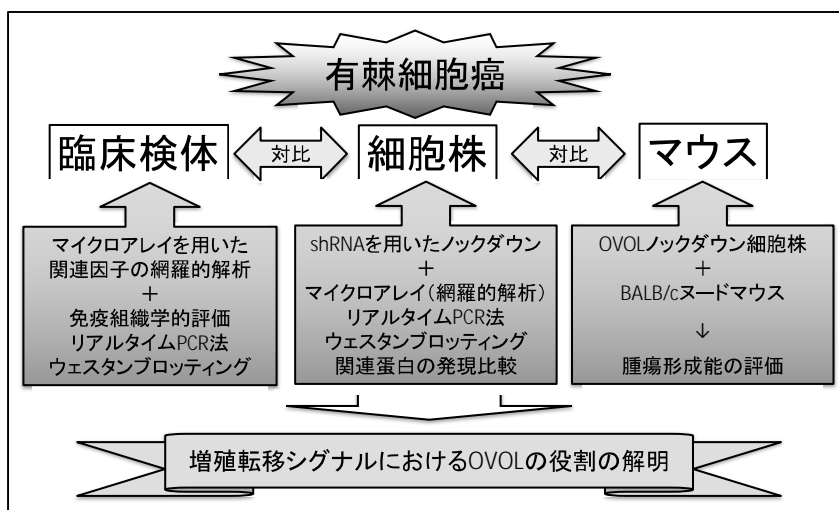
2. 研究の目的

本研究では、表皮由来の悪性腫瘍(日光角化症、Bowen病、有棘細胞癌)においてOVOLがどのように浸潤癌への移行を抑制しているかを解明し、OVOLがこれらの癌腫の新たな治療のターゲットとなり得るかを検討する。

3. 研究の方法

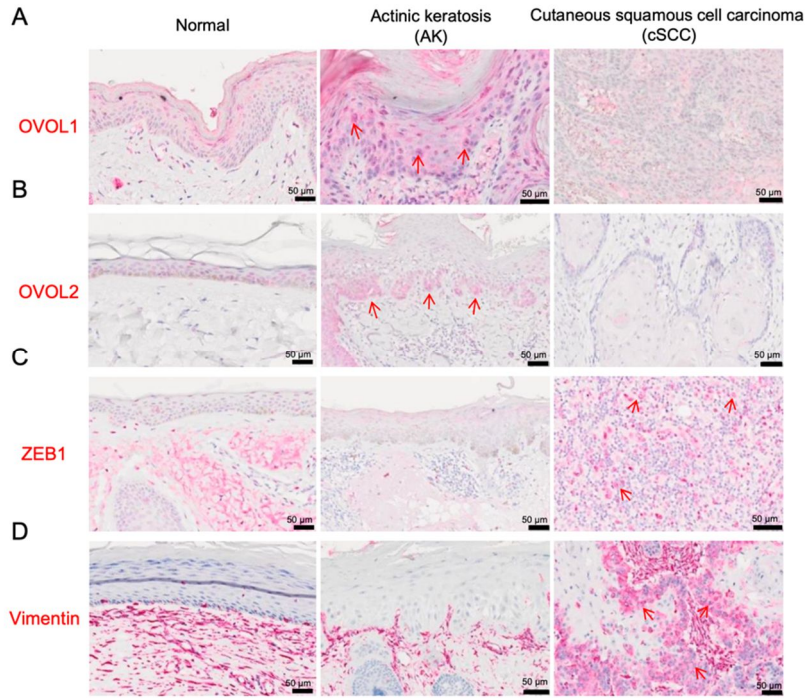
皮膚有棘細胞がんおよび日光角化症組織標本および皮膚有棘細胞がん細胞株を用いて、下記の実験を行った。

- ・免疫染色 (OVOL1, OVOL2, ZEB1 etc.)
- ・siRNAによるOVOLのノックダウン
- ・PCR法およびウェスタンブロット法
- ・マトリゲル invasion アッセイ
- ・Wound healing アッセイ
- ・増殖アッセイ
- ・コロニー形成アッセイ
- ・アポトーシスアッセイ



4. 研究成果

患者腫瘍標本を用いた免疫染色では、OVOL1,OVOL2 とともに日光角化症では過剰発現し、有棘細胞がんでは発現が低下していた。さらに上皮間葉転換の重要な調節因子である ZEB は日光角化症で発現が低下、有棘細胞がんが増加し、OVOL2 と負の相関関係にあった。細胞株を使った実験では、OVOL1, OVOL2 のそれぞれのノックダウンで ZEB1 は mRNA レベル、蛋白レベルで発現増加し、さらに OVOL2 のノックダウンでは培養細胞の浸潤能が増加していた。OVOL1,OVOL2 は wound healing や腫瘍増殖、コロニー形成能、アポトーシスには関連していなかった。これらの結果から、皮膚有棘細胞がんの前がん病変である日光角化症から有棘細胞がんに進展するにあたり、OVOL2 が上皮間葉転換の重要な関連因子である ZEB1 を調節することで癌への進展を抑制している可能性が示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Maho Murata, Takamichi Ito, Yuka Tanaka, Kazuhiko Yamamura, Kazuhisa Furue and Masutaka Furue	4. 巻 9
2. 論文標題 OVOL2-Mediated ZEB1 Downregulation May Prevent Promotion of Actinic Keratosis to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9030618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------