

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：17201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06957・19K20761

研究課題名(和文)ペリオスチンを基盤とした皮膚悪性腫瘍における発症と悪性化機序の解明、治療法の確立

研究課題名(英文)Elucidation of onset and malignant transformation mechanism in percutaneous skin malignant tumor, establishment of treatment method

研究代表者

増岡 美穂 (masuoka, miho)

佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：70588699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：1, ペリオスチンによる皮膚悪性腫瘍の発症と悪性化機序の解明：3次元細胞培養法の解析を進め、野生型またはペリオスチン欠損マウスの線維芽細胞とcell lineの共培養を行ったが、腫瘍細胞の浸潤、増殖、分化などに大きな差はみられなかった。
2, 皮膚悪性腫瘍患者検体における解析：基底細胞癌の中でも浸潤傾向の強いモルフィア型の患者の皮膚組織においてペリオスチンが強く沈着した。一方、基底細胞癌でも浸潤傾向のない結節型の患者組織ではペリオスチンは沈着しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの解析において、皮膚組織の免疫染色の結果より、ペリオスチンは悪性度を反映したバイオマーカーであり、EMT(上皮間葉転移)に関与している可能性を考える。EMTは上皮性の腫瘍細胞が、より運動性の高い間葉系細胞の表現型を獲得し、転移を起こしやすくなった状態をいう。したがって、EMTを制御することは悪性化を抑制することであり、新しい癌治療戦略と考えられる。

研究成果の概要(英文)：I reconstituted skin tissues in vitro with a 3-dimensional organotypic coculture system using BCC cell lines and fibroblasts. We used WT or Postn knock out fibroblasts in this system to examine the effects of periostin from fibroblasts on BCC cell lines. Periostin did not enhanced infiltration, proliferation and differentiation of BCC cell lines. Periostin is highly expressed in the skin tissues of morphia type BCC patients. But periostin is not expressed in the skin tissues of nodular type. It is correlated with disease malignancy and infiltration.

研究分野：皮膚悪性腫瘍

キーワード：皮膚悪性腫瘍 悪性化 ペリオスチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚悪性腫瘍は、外科的切除で根治できるものがほとんどであるが、悪性度が高い腫瘍は化学療法や放射線療法の効果が乏しく、治療後も高率に局所再発し、血行性に転移しやすく予後が極めて不良である。近年、腫瘍周囲の線維芽細胞は腫瘍関連線維芽細胞として腫瘍細胞との相互作用が着目されている。そこで、腫瘍関連線維芽細胞より分泌された細胞外マトリックスタンパク質であるペリオスチンが腫瘍細胞に作用している可能性を考えた。

2. 研究の目的

本研究では、ペリオスチンを基盤とした皮膚悪性腫瘍における発症と悪性化の機序の解明、ペリオスチンがバイオマーカー、さらには創薬の標的となりうるか検討することを目的とする。

3. 研究の方法

1, ペリオスチンによる皮膚悪性腫瘍の発症と悪性化機序の解明

(1) 皮膚悪性腫瘍においてペリオスチンを誘導する因子の同定：マウスの線維芽細胞を腫瘍関連のサイトカインで刺激し、ペリオスチンの発現が誘導されるかどうか解析する。

(2) 皮膚悪性腫瘍におけるペリオスチンの作用の解析および協調的に作用する因子の同定：ペリオスチンをプレートにコートした単層培養で IL-13, TNF- α , TGF- β で刺激し、腫瘍細胞の形体や増殖、生存などを解析する。また、3次元細胞培養法の解析を進め、野生型またはペリオスチン欠損マウスの線維芽細胞と cell line の共培養を行う。

2, ペリオスチンの皮膚悪性腫瘍バイオマーカーとしての検討

皮膚悪性腫瘍患者検体における解析：血管肉腫患者、基底細胞癌の中でも浸潤傾向の強いモルフィア型、浸潤傾向のない結節型の患者組織の免疫染色を抗ペリオスチン抗体を用いて行う。また、血清中のペリオスチンを測定できる ELISA 法により、皮膚悪性腫瘍患者の血清中のペリオスチンを解析する。

4. 研究成果

1, ペリオスチンによる皮膚悪性腫瘍の発症と悪性化機序の解明

(1) 皮膚悪性腫瘍においてペリオスチンを誘導する因子の同定：マウスの線維芽細胞を腫瘍関連のサイトカインで刺激し、ペリオスチンの発現が誘導されるかどうか解析した。IL-13, TNF- α , TGF- β によりペリオスチンの発現は強く誘導された。

(2) 皮膚悪性腫瘍におけるペリオスチンの作用の解析および協調的に作用する因子の同定：ペリオスチンをプレートにコートした単層培養で IL-13, TNF- α , TGF- β で刺激し、腫瘍細胞の形体や増殖、生存などを解析したが、明らかな増殖や生存に差はなかった。また、3次元細胞培養法の解析を進め、野生型またはペリオスチン欠損マウスの線維芽細胞と cell line の共培養を行ったが、マウスのプライマリーケラチノサイトと線維芽細胞を用いた実験ほど表皮の構築がみられず、腫瘍細胞の形体や浸潤、増殖、分化などに大きな差はみられなかった。

2, ペリオスチンの皮膚悪性腫瘍バイオマーカーとしての検討

皮膚悪性腫瘍患者検体における解析：血管肉腫患者 10 例の皮膚組織を免疫染色し、腫瘍細胞周囲にペリオスチンが強く沈着した。また、基底細胞癌の中でも浸潤傾向の強いモルフィア型の患者 12 例の皮膚組織において腫瘍細胞周囲にペリオスチンが強く沈着した。一方、基底細胞癌でも浸潤傾向のない結節型の患者組織 40 例ではペリオスチンは沈着しなかった。また、血清中のペリオスチンを測定できる ELISA 法により、皮膚悪性腫瘍患者の血清中のペリオスチンを解析した。血管肉腫患者 10 例、基底細胞癌患者 35 例の血清中のペリオスチン値を測定したが、健常者と比べ明らかな上昇を認めなかった。

これまでの解析において、皮膚組織の免疫染色の結果より、ペリオスチンは悪性度を反映したバイオマーカーであり、EMT(上皮間葉転移)に関与している可能性を考える。EMT は上皮性の腫

瘍細胞が、より運動性の高い間葉系細胞の表現型を獲得し、転移を起こしやすくなった状態をいう。したがって、EMTを制御することは悪性を抑制することであり、新しい癌治療戦略と考えられる。

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〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----