

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5月29日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591224

研究課題名（和文） 表皮細胞のエピジェネティクス制御異常と免疫回避機構

研究課題名（英文） Epigenetics abnormalities and escape from the immune system in epidermal keratinocytes

研究代表者 久保 宜明（KUBO YOSHIAKI）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：10260069

研究成果の概要（和文）：

皮膚線維腫（DF）と隆起性皮膚線維肉腫（DFSP）において線維芽細胞増殖因子（FGF）とその受容体（FGFR）の発現を免疫組織学的に検討した。DFSPと比較して、DFの表皮部ではFGFR3とその経路下流の転写因子FOXN1の発現が有意に強く、腫瘍部ではFGFR4/FGF2の発現が有意に強かった。DFの表皮は腫瘍細胞との相互作用による表皮にエピジェネティックな変化が生じていると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

We examined the expression of all fibroblast growth factor receptors (FGFR1-4), their ligands (FGF1, 2, 9), and forkhead box N1 (FOXN1) in dermatofibroma (DF) and dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) by immunohistochemical analysis. Overexpression of FGFR3 and FOXN1 was observed in the epidermal regions of DF, and overexpression of FGF2 and FGFR4 was observed in the tumor lesions of DF. These expression patterns were in contrast with those of DFSP. We suppose tumor cells of DF may produce epigenetic changes in the epidermal regions of DF.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚腫瘍学、表皮細胞

1. 研究開始当初の背景

表皮細胞は表皮の約 95%を占める細胞であり、研究代表者は今までに、表皮細胞由来の腫瘍性病変において、ジェネティック、およびエピジェネティックな変化が関与していることを明らかにしてきた。表皮細胞は、表皮細胞間のみならず、ランゲルハンス細胞やリンパ球などの免疫を司る細胞や、線維芽細胞など真皮内に存在する細胞から直接、もしくは液性因子を介して間接的に相互作用を受けている。しかし、それらの相互作用については未だほとんど不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、表皮細胞とその他の皮膚構成細胞との相互作用とその作用によって生じる表皮細胞のエピジェネティックな変化を詳しく検討することである。まず、手始めとして、真皮内の線維芽細胞由来の腫瘍性病変であり、表皮に増殖性変化を伴う良性の皮膚線維腫 (DF) と表皮に萎縮傾向のある悪性の隆起性皮膚線維肉腫 (DFSP) において解析を行った。

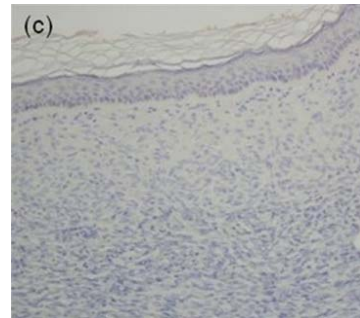
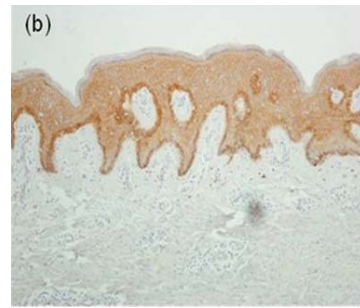
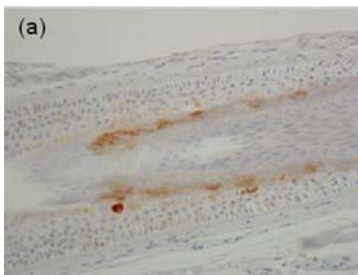
3. 研究の方法

手術標本として得られた DF と DFSP を検討した。パラフィン切片を用いてすべての FGFR (FGFR1-4) と FGFR3 経路の下流の転写因子 FOXN1 の発現を免疫組織学的に検討した。次に FGF は 18 種類あるため、FGFR の結果をもとに FGF1、FGF2、FGF9 の発現を免疫組織学的に検討した。両腫瘍病変の腫瘍部 (真皮部) と表皮部の蛋白発現を比較検討し、 χ^2 検定を用いて統計学的処理を行った。

4. 研究成果

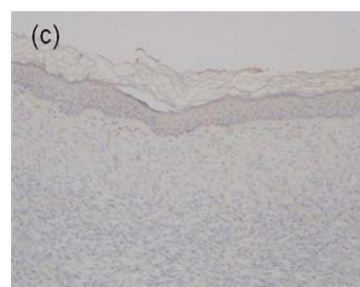
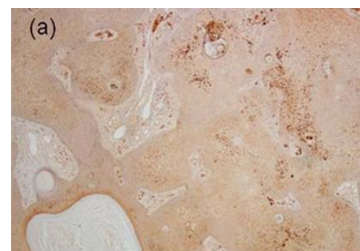
(1) DF と DFSP における FGFR3 の発現

FGFR3 蛋白は、毛包の内毛根鞘に発現しており (a)、ポジティブコントロールとした。DF の表皮では強発現していたが (b)、DFSP の表皮では明らかな発現はみられなかった (c)。



(2) DF と DFSP における FOXN1 の発現

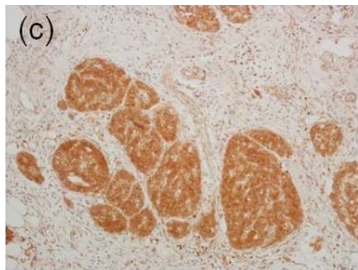
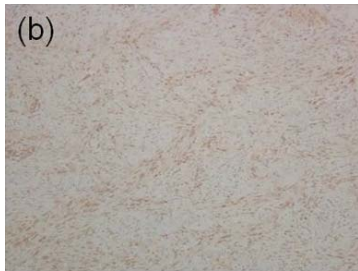
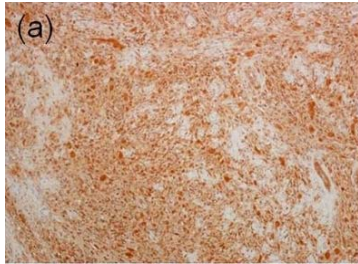
FOXN1 蛋白は、今までの報告通り脂漏性角化症で強発現していた (a)。DF の表皮では脂漏性角化症と同様に FOXN1 が強発現していたが (b)、DFSP の表皮では明らかな発現はみられなかった (c)。



DFSP の表皮部に比較して、DF の表皮部は統計学的に有意に FGFR3/FOXN1 の発現が強かった。(以下の雑誌論文 Table 2 を参照)

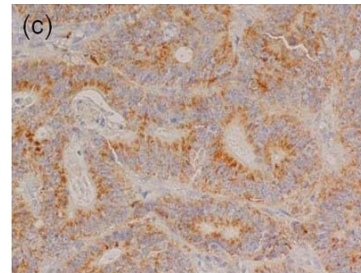
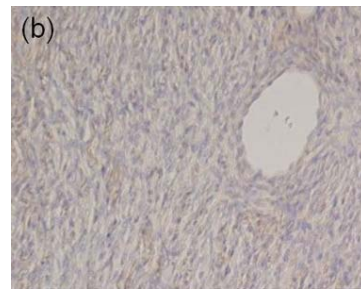
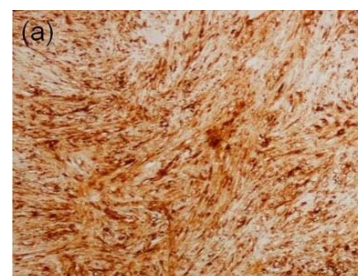
(3) DF と DFSP の腫瘍部 (真皮部) における FGFR4 の発現

DF の腫瘍部 (a) では、陽性コントロールの膵臓癌 (c) と同様に FGFR4 が強発現していたが、DFSP の腫瘍部 (b) では明らかな発現はみられなかった。



(4) DF と DFSP の腫瘍部 (真皮部) における FGF2 の発現

DF の腫瘍部 (a) では、陽性コントロールの大腸癌 (c) と同様に FGF2 が強発現していたが、DFSP の腫瘍部 (b) では明らかな発現はみられなかった。



DFSP の腫瘍部に比較して、DF の腫瘍部は統計学的に有意に FGFR4/FGF2 の発現が強かった。(以下の雑誌論文 Table 3 を参照)

以上のことから、DF の腫瘍上の表皮部では、脂漏性角化症と同様に FGFR3/FOXN1 の発現が強かった。本研究ではこれらの分子の強発現機構を同定できなかったが、DF の表皮では腫瘍細胞との相互作用によって表皮にエピジェネティックな変化が生じている可能性が考えられた。また、DF の腫瘍部の病態に FGF2/FGFR4 の発現が関与している可能性が示唆された。FGFR3/FOXN1 および FGF2/FGFR4 の発現様式は DF と DFSP の鑑別に有用であると考えられる。

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)

Ishigami T, Hida Y, Matsudate Y, Murao K, and Kubo Y: The involvement of fibroblast growth factor receptor signaling pathways in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. J Med Invest 60, 106-113, 2013, 査読有

[学会発表] (計 1 件)

Ishigami T, Hida Y, Murao K, Matsudate Y, Kubo Y: The involvement of fibroblast growth factor receptor signaling pathways

in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. 第 36 回日本研究皮膚科学会、2011 年 12 月 9-11 日、国立京都国際会館（京都）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保 宜明 (KUBO YOSHIAKI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：1 0 2 6 0 0 6 9

(2) 研究分担者

石上 剛史 (ISHIGAMI TAKESHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・助教
研究者番号：4 0 4 6 4 3 5 9

飛田 泰斗史 (HIDA YASUTOSHI)
徳島大学・病院・講師
研究者番号：9 0 3 8 0 0 3 9

(3) 連携研究者

()
研究者番号：