

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月4日現在

機関番号：37104
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791300
 研究課題名（和文）皮膚癌の形成、浸潤や転移におけるデスモソーム構成分子の役割についての研究
 研究課題名（英文）Role of desmosomal proteins in skin cancer formation, progression and metastasis
 研究代表者
 テイエ クエシ（TEYE KWESI）
 久留米大学・医学部・研究員
 研究者番号：30599303

研究成果の概要（和文）：

有棘細胞癌と基底細胞癌について免疫組織化学的にデスモゾームタンパクの発現を検討した。低分化の有棘細胞癌でデスモコリン2, 3の染色性が減弱しており、高分化の有棘細胞癌と基底細胞癌では減弱していなかった。これよりデスモコリン2, 3が腫瘍の再発・転移の機序に関与している可能性が高いことを示唆していると考えられた。また、有棘細胞癌と基底細胞癌でデスモグレイン2, 3の発現も増えていた。

研究成果の概要（英文）：

Squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC) were investigated immunohistochemically for expression of desmosomal proteins. Poorly-differentiated SCC revealed weak positivity for desmocollin 2 and 3, while well-differentiated SCC and BCC revealed strong positivity for them. These results suggested that desmocollin 2 and 3 might play a role in recurrence and metastasis of skin cancer. SCC and BCC also showed strong positivity for desmoglein 2 and 3.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

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：①皮膚腫瘍学 ②基底細胞癌 ③有棘細胞癌 ④悪性黒色腫 ⑤デスモゾーム
 ⑥デスモグレイン ⑦デスモコリン ⑧皮膚癌治療

1. 研究開始当初の背景

皮膚癌は年々増えてきており (Diepgen et al 2002, Ishihara et al 2008)、なかでもとりわけ、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫が症例数も多く、患者数も増加している。他臓器の癌に比べると皮膚癌の予後はよいが、悪性度の高い悪性黒色腫などでは死亡例も多い。これらの悪性腫瘍において、遺伝子構造や遺伝子発現の変化や、遺伝子産物について多くの研究が進行している。

デスモゾームは細胞接着に関与する構造であり、正常皮膚のバリア機能にとって重要である (Holthofer et al 2007)。デスモゾームに障害が生じると細胞接着が脆弱になる。とりわけ、天疱瘡などの自己免疫性水疱症はデスモゾームタンパクの障害で生じる代表的な疾患である。

しかし、近年、自己免疫性水疱症だけでなく、皮膚癌においてもデスモゾームタンパクが重要な働きをしていることが明らかとなった。今日では、腫瘍細胞の浸潤と転移はデスモゾーム構造が障害されることによって、細胞間接着が消失した結果、生じると考えられている (Brennan et al 2009)。しかし、デスモゾームと皮膚癌の関連は証明されておらず、デスモゾームでの結合が消失することと、予後との相関もいまだ明らかではない (Chidgey et al 2007)。上皮系腫瘍ではデスモゾームタンパクの消失が報告されているが、デスモゾームタンパクの一つであるデスモグレイン 2 が皮膚癌で発現が増強しているという報告もある (Krunic et al 1998)。このように、皮膚癌に対するデスモゾームタンパクの関与についてはほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

皮膚癌の発生・進展に伴うデスモゾーム構成

タンパク発現・局在の決定、機能解析、デスモゾーム関連シグナルの解明とその制御による皮膚癌治療法の開発である。

3. 研究の方法

解析する皮膚腫瘍は有棘細胞癌、基底細胞癌である。検体は、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本を用いた。免疫組織化学法によりデスモゾーム構成タンパクの局在を検討した。

4. 研究成果

有棘細胞癌と基底細胞癌についてデスモコリン 1, 2, 3 を用いて免疫組織化学によりその有無、局在について検討した。まず、比較対象のコントロールとして表皮におけるデスモコリン 1, 2, 3 の発現を調べたところ、いずれも発現していることが確認できた。次に、腫瘍での染色性を表皮の染色性と比較し相対的に評価した。有棘細胞癌ではデスモコリン 1 は消失しており、デスモコリン 2, 3 は高分化の腫瘍で表皮と同程度に染色されたが、低分化の腫瘍では弱く染色されただけだった。有棘細胞癌は低分化になるほど悪性度が高くなり、再発したり転移する確率が高まるということが知られている。低分化の有棘細胞癌でデスモコリン 2, 3 の染色性が減弱していることは、デスモコリン 2, 3 が腫瘍の再発・転移の機序に関与している可能性が高いことを示唆していると考えられた。基底細胞癌ではデスモコリン 1 は正常表皮と比べ非常に弱く染色され、デスモコリン 2, 3 は正常表皮細胞と同じ程度に陽性に染色された。有棘細胞癌に比べ基底細胞癌は再発・転移が生じにくい腫瘍であるため、デスモコリン 2, 3 の染色性が正常皮膚とほぼ同じであったことは、その転移しにくさを反映して

いると考えられた。この結果を基に、平成24年度は有棘細胞癌と基底細胞癌に関してさらにデスモグレイン1, 2, 3の発現を調べた。その結果、有棘細胞癌では正常表皮細胞に比べ、デスモグレイン1は減弱し、デスモグレイン2, 3は発現が増えていた。また、基底細胞癌では正常表皮細胞に比べ、デスモグレイン1は減弱し、デスモグレイン2の発現が著しく増強していた。デスモグレイン3は増強しているものと減弱しているものがあり、一定した傾向が見られなかった。次に、比較のために、良性腫瘍の汗孔腫と脂漏性角化症において、デスモゾームタンパクの発現を調べたところ、デスモコリンの発現は有棘細胞癌、基底細胞癌とほぼ同様であったが、汗孔腫ではデスモグレイン2, 3は正常表皮と比べ強く染色され、脂漏性角化症ではデスモグレイン2, 3は正常表皮と比べ弱く染色された。これより、デスモグレイン2, 3について今後の検討を行うことにした。

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3件) (全て査読付き)

(1) Ohata C, Koga H, Teye K, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Furumura M, Sato M, Sueki H, Hashimoto T.

Concurrence of bullous pemphigoid and herpetiform pemphigus with ige antibodies to desmogleins 1/3 and desmocollins 1-3.

Br J Dermatol

168(4):879-8. 2012 Dec 13.

10.1111/bjd.12019.

(2) Hamada T, Tsuruta D, Fukuda S, Ishii N, Teye K, Numata S, Dainichi T, Karashima

T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T.

How do keratinizing disorders and blistering disorders overlap?

Exp Dermatol

22(2):83-7. 2012 Oct 8.

10.1111/exd.12021. PMID: 23039137

(3) Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Akiyama M, Shimizu H, Masuda K, Izu K, Teye K, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T.

Novel ATP-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma.

Br J Dermatol

166(1):218-221, 2011 Sep 29.

10.1111/j.1365-2133.2011.10516.x.

[学会発表] (計3件)

(1) Teye K, Ishii N, Koga H, Hamada T, Karashima T, Numata S, Ohata C, Furumura, M, Hashimoto T.

Newly developed IgA ELISAs of eukaryotic recombinant proteins of desmocollins 1-3 are more sensitive and specific than baculoprotein ELISAs.

The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. December 7 - 9, 2012, Okinawa.

(2) Tadashi Mitsuhiro Matsuda, Takahiro Hamada, Norito Ishii, Kwesi Teye, Atsunari Tsuchisaka, Karashima, Chika Ohata, Minao Furumura, Takashi Hashimoto

Global gene expression analysis of

cultured keratinocytes from Hailey-Hailey disease.

第 26 回表皮細胞研究会

2012 年 11 月 3 日

長野市

(3) Norito Ishii, Shunpei Fukuda, Kwesi Teye, Atsunari Tsuchisaka, Takahiro Hamada, Daisuke Tsuruta, Teruki Dainichi, Takashi Hashimoto

Newly developed enzyme-linked immunosorbent assays using eukaryotic recombinant proteins of desmocollins (Dsc) are highly sensitive and revealed Dsc2 and Dsc3 as autoantigens specific for paraneoplastic pemphigus.

The 2012 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting.

May 9-12, 2012,

North Carolina (USA)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

テイエ クエシ (TEYE KWESI)

久留米大学・医学部・研究員

研究者番号 : 30599303

(2) 研究分担者

該当者なし

研究者番号 :

(3) 連携研究者

該当者なし

研究者番号 :