

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 石橋 勇輔

2 論文題目

Periostin が食道扁平上皮癌の進展に及ぼす分子機構の解析—ADAM17 との関連に注目して—

3 論文の内容の要旨 (博士：2,000 字程度)

これまで我々は、食道癌患者における術前の全身性炎症反応に着目し、好中球リンパ球比などの末梢血中の血球分画比、および C-reactive protein (CRP) アルブミン比が予後予測因子となり得ることを報告してきた。全身性の炎症反応や血球分画比が術後の予後と関連する機序に関しては十分に解明されていないが、腫瘍局所の炎症反応は腫瘍微小環境における腫瘍細胞の浸潤、転移と密接な関連を持つことが報告されており、我々は腫瘍局所の炎症反応が全身性に波及する可能性を指摘してきた。

近年、癌間質に発現している Periostin が腫瘍局所の「炎症性微小環境」の形成に関わるターゲット分子として着目されている。Periostin は細胞機能を調節するマトリセラータンパク質であり、cancer-associated fibroblasts (CAFs) と癌細胞とのクロストークを媒介し、腫瘍局所における血管新生、炎症反応、腫瘍免疫などに関与していると報告されている。Periostin は多くの悪性腫瘍において高発現するとともに、腫瘍の浸潤や増殖に関連していると報告されている。さらに近年、癌細胞に対する治療標的として Periostin を用いた新規治療薬の開発が乳癌などで進んでいるが、食道扁平上皮癌における Periostin 発現の意義や、癌細胞の増殖や進展に与える影響に関しての報告はこれまでにない。

Periostin は癌の増殖、浸潤、転移と密接に関連する matrix metalloproteinases (MMPs)、および MMP 近縁遺伝子ファミリーである ADAMTS-4 (a disintegrin and a metalloproteinase with thrombospondin motifs) などの発現の誘導に関与することが指摘されており、MMP 近縁遺伝子ファミリーを介する腫瘍増殖への関与も指摘されている。なかでも ADAM17 は TACE (tumor necrosis factor- α -converting enzyme) とも呼ばれ、細胞膜に存在する pro-tumor necrosis factor- α (pro-TNF- α) や interleukin (IL)-6 受容体 α (IL-6R α) をシェディングし、TNF- α や可溶性 IL-6R α を放出するなど、さまざまな炎症性 mediator を誘導することから、Periostin と同様に炎症性疾患や腫瘍局所の炎症に関わる分子として注目されている。さらに ADAM17 は悪性腫瘍の増殖・転移に強く関わる epidermal growth factor receptor (EGFR) シグナルに密接に関与することが知られており、食道扁平上皮癌の 6 割以上の症例で高発現している。一方で癌微小環境での Periostin や ADAM17、およびこれらの相互作用が癌の増殖・遊走に関わる分子機構については十分に解明されていない。

本研究では、まず食道扁平上皮癌における Periostin 発現の臨床病理学的意

義や、予後との関連を検討した。また、これまで報告してきた Neutrophil lymphocyte ratio (NLR)、Platelet lymphocyte ratio (PLR)、CAR などの全身性炎症・栄養マーカーとの関連についても検討を行った。次に CAFs から分泌される Periostin による食道扁平上皮癌細胞株の増殖および遊走能への関与と、Periostin 中和抗体を用いたそれらの抑制効果を検討した。最後に Periostin が癌細胞の増殖および遊走能に及ぼす影響の分子機構として ADAM 17 に着目し、その発現や活性化に与える影響について検討した。

食道扁平上皮癌症例では、Periostin はイムノブロット法により正常組織では発現がなく、腫瘍組織に特異的に発現することが証明された。また免疫組織化学染色において、Periostin 抗体で染色される間質細胞ががん間質細胞全体に占める割合の 50%以上が陽性であった症例は 171 例中 117 例 (68.4%)であった。Periostin は腫瘍細胞ではなく間質に強く染色され、特に CAFs に発現していた。また Periostin の高発現は腫瘍の進行度や予後とも強く相関し、Periostin が高発現している症例では、全身性の炎症・栄養マーカーである NLR、PLR、および CAR が上昇しており、全身性の炎症・栄養マーカーの構成因子の中でも CRP が有意に高値であった。Periostin は CAFs の培養上清中に高発現し、正常組織での線維芽細胞やその培養上清中では発現していなかった。CAFs の培養上清の添加により食道癌細胞株 (TE-1、TE-8)の遊走能、および増殖能は促進され、その作用は抗 Periostin 阻害抗体 (OC-20)処理により抑制されたことから、CAFs の培養上清中の Periostin が食道癌細胞株の遊走能および増殖能に関与していることが窺われた (ADAM17 の発現が弱い TE-10 においては、Periostin による遊走能、増殖能の変化は認められなかった)。Periostin や CAFs の培養上清を添加することにより、TE-8 細胞での ADAM17 の活性化、および細胞内 ERK1/2 の発現が上昇した。Periostin と Integrin の相互作用を阻害することにより、ADAM17 の活性化は抑制され、食道扁平上皮癌細胞株の増殖能は抑制された。以上より、CAFs から分泌された Periostin が腫瘍細胞上の Integrin に作用し、細胞内 ERK1/2 を介して ADAM17 を活性化することにより、癌微小環境における炎症反応を惹起し、食道扁平上皮癌細胞株の遊走能や増殖能を促進する可能性が考えられた。

4 キーワード (5 個程度)

「食道癌」、「Periostin」、「ADAM17」