

論文内容要旨

h-prune affects anaplastic thyroid cancer invasion and metastasis

(h-prune は甲状腺未分化癌の浸潤・転移に影響を与える)

Oncology Reports, in press.

主指導教員：大段 秀樹 教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：田邊 和照 准教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：安井 弥 教授

(基礎生命科学部門 分子病理学)

楠部 潤子

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景】甲状腺癌未分化癌は稀な疾患であるが、極めて悪性度が高く、発症後の平均生存期間は3-5ヶ月と極めて予後不良である。甲状腺未分化癌に対する有効な治療法は未だ確立されておらず、新たな治療法の確立が求められている。今回われわれが着目したDHHタンパクファミリーの一員であるh-prune (the human homolog of Drosophila prune protein) はphosphodiesterase(PDE)活性依存性に癌細胞の運動や浸潤・転移と関連していることが報告されている。また、臨床的には乳癌、大腸癌、膵癌、胃癌、食道癌など複数の癌腫でh-pruneの発現が癌の進行度および予後と相関しているとの報告がある。したがってh-pruneは癌の浸潤転移機構に深く関与していると考えられる。本論文では、甲状腺未分化癌の浸潤・転移機構におけるh-pruneの影響について検討した。

【対象と方法】1. 土谷総合病院で切除された甲状腺未分化癌15症例の切除標本を用いてh-pruneの組織免疫染色を行った。2. 甲状腺未分化癌細胞株(8505C, KTC-3)を用いh-pruneのPDE活性阻害ならびにh-prune発現抑制による細胞運動能および浸潤能への影響に関して検討した。3. 甲状腺未分化癌細胞株(8505C, ACT-1)より作成した同所移植NODマウスモデルにおけるh-pruneの影響について検討した。

【結果】1. 甲状腺未分化癌切除標本組織免疫染色(n=15)でh-pruneの陽性率は100%であり、リンパ節転移巣(n=8)も同様にh-prune陽性率は100%であった。一方、非腫瘍部ではほとんど染色されなかった。2. 8505C, KTC-3において、h-pruneのPDE阻害剤であるジピリダモールは細胞運動能および浸潤能を濃度依存性に抑制した(p<0.05)。また、RNAiによるh-prune遺伝子発現抑制でも細胞運動能および浸潤能は抑制された(p<0.05)。3. 8505C-luc同所移植NODマウスモデルではcontrol群に比しジピリダモール投与群でDay25におけるBioluminescence activityが有意に抑制され(p<0.05)、肺転移も有意に抑制された(p<0.001)。また、h-prune発現の低い甲状腺未分化癌細胞株であるACT-1の同所移植NODマウスでは、h-prune発現の高い甲状腺未分化癌細胞株である8505Cの同所移植NODマウスに比べ腫瘍気管浸潤および肺転移が有意に少なくなっていた(p<0.01)。

【考察】過去の報告においてh-pruneは腫瘍の悪性度の指標となりうる可能性が示唆されてきたが、本研究でも組織免疫染色により甲状腺未分化癌切除組織およびリンパ節転移巣でh-pruneが高頻度に発現していることが確認できた。また、h-pruneのPDE活性阻害ならびにh-prune発現抑制という2つの異なる作用において甲状腺未分化癌細胞株の細胞運動能および浸潤能の制御を確認した。さらに、甲状腺未分化癌細胞同所移植NODマウスモデルにおいてジピリダモールによる腫瘍の局所浸潤能および遠隔転移能の抑制が確認でき、h-pruneタンパク発現の低いACT-1を用いた同所移植NODマウスモデルでは局所浸潤および遠隔転移が低下していることも確認できた。以上の結果より、甲状腺未分化癌細胞の運動・浸潤機構においてh-pruneが深く関与し、分子標的となる可能性が示唆された。