

論 文 内 容 要 旨

Role for loss of nuclear PTEN

in a harbinger of brain metastases

(脳転移における核内 PTEN 消失の役割)

Journal of Clinical Neuroscience, 2017, in press.

主指導教員：栗栖 薫 教授

(医歯薬保健学研究科 脳神経外科学)

副指導教員：杉山 一彦 教授

(広島大学病院 がん化学療法科学)

副指導教員：井川 房夫 准教授

(医歯薬保健学研究科 脳神経外科学)

野坂 亮

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

緒言

種々の cytokine や chemokine、hormone の様々な刺激によって、リン酸化酵素である PI3K (phosphoinositide 3-kinase) が細胞膜内で活性化される。活性化した PI3K は細胞膜の構成成分である PIP2 (phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate) の 3 位をリン酸化して、PIP3 (Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate) を産生する。PIP3 は secondary messenger としてはたらく、Akt/PKB (protein kinase B) を始めとする様々な下流の細胞内シグナル伝達系を活性化することにより細胞の増殖、生存、遊走、代謝などの多様な情報伝達の役割を果たしている (PI3K-Akt pathway)。

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10) は、第 10 番染色体の長腕(10q23.3)に位置し、inositol phospholipid phosphatase として作用する 403 のアミノ酸残基からなる蛋白をコードしている遺伝子である。PTEN は PI3K によって産生された PIP3 を脱リン酸化して PIP2 に変換することにより、主に PI3K-Akt pathway を負に制御する作用を有しており、細胞増殖シグナルを抑制する。実際 PTEN の変異や欠損は膠芽腫や子宮体癌、前立腺癌など種々の癌や遺伝性腫瘍 (Cowden 病、Bannayan-Zonana 症候群、Lhermitte-Duclos 病など) において多く認められ、PTEN は腫瘍抑制遺伝子としてよく知られている。原発腫瘍だけでなく、肺癌や乳癌からの転移性脳腫瘍において、PTEN の遺伝子変異、特に LOH (loss of heterozygosity) が高率に認められることが以前から報告されており、乳癌において原発巣と比較して転移性脳腫瘍での PTEN mRNA の発現が著しく低く、PTEN の変異もより多いことが近年報告された。しかし、その詳細は解明されていない。

今回我々は PTEN の局在に注目し、乳癌も含めた様々な癌腫において、原発腫瘍と転移性脳腫瘍での細胞質内および核内における PTEN の発現を比較し、核内 PTEN の消失が脳転移に関わっていることを検討した。

対象と方法

1997 年 3 月から 2015 年 3 月までに原発腫瘍と転移性脳腫瘍ともに広島大学病院で手術した 30 例を対象とした。原発巣の内訳は肺癌、乳癌、大腸癌、食道癌、胃癌、肝臓癌、子宮頸癌・前立腺癌・卵巣癌・精巣癌・副腎癌であった。PTEN (細胞質内、核内) および phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK1) の発現評価は免疫染色にて検討した。染色所見によって negative、positive、strong positive の 3 群に分類し、各群をカイ二乗検定にて比較し、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

細胞質内 PTEN の発現は原発腫瘍では 100%、転移性脳腫瘍では 70%であった。核内 PTEN の発現は原発腫瘍では 87%、転移性脳腫瘍では 20%であった。PTEN の発現は転移性脳腫瘍で少なく ($P < 0.05$)、特に核内 PTEN に限局するとより少なかった ($P < 0.0001$)。また種々の癌腫における検討でも転移性脳腫瘍で PTEN 発現が低い傾向にあった。

考察

元来 PTEN は細胞質に存在し、PIP3 が存在する細胞膜へと移行して phosphatase 活性を示すと考えられていたが、最近、核内においても PI3K・PTEN・PIP3 が存在すること、核内 PTEN は PIP3 依存的・Akt 非依存的に細胞増殖の低下をもたらすこと、PIP3 非依存的に直接 p53 と結合し安定化を制御できること、などが報告され、核内 PTEN による腫瘍抑制作用が判明してきている。今回の我々の結果は、それを裏付ける一助となると考えられるが、今後は予後や転移までの期間の検討も含めたより多症例かつゲノム解析に基づく前向き研究が必要である。

結語

転移性脳腫瘍では原発巣と比較して核内 PTEN の発現低下が顕著であり、核内 PTEN の消失による PTEN の機能低下が脳転移に関わっている可能性が示唆された。