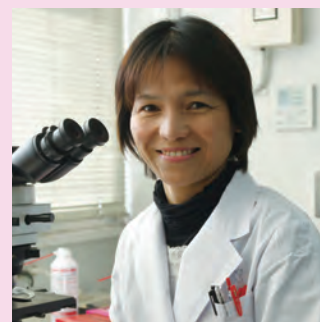
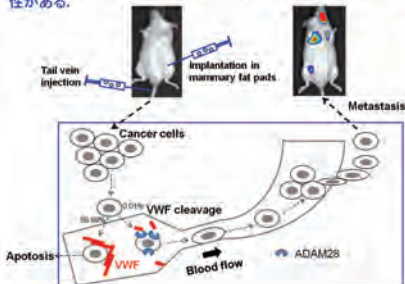


メタロプロテアーゼADAM分子による癌細胞の増殖・浸潤・転移機構の解析

ADAM (a disintegrin and metalloproteinase)はMMP (matrix metalloproteinase)近縁遺伝子ファミリーで、病的組織における組織内微小環境因子代謝に関わる多機能分子である。我々は、ヒト肺癌や乳癌組織を用いた網羅的解析によりADAM28が癌細胞選択的に高発現し、癌細胞の増殖・浸潤・転移と関連することを見出してきた。また、マウスモノクローナル抗体を用いたELISA系の開発により、血清中ADAM28が非小細胞肺癌の早期診断や再発検出法として有用であることを示すとともに、本抗体がマウス移植ヒト癌細胞の増殖や尾静脈内注入後の肺転移を抑制することを明らかにした。ADAM28の癌細胞浸潤・転移機構の解明のため、酵母two-hybrid systemでヒト肺cDNAライブラリーをスクリーニングし、VWF (von Willebrand factor)を見出した。ADAM28はVWF分解酵素であるADAMTS13とは別の部位でVWFを切断した。ADAM28高発現癌細胞株(PC-9, MDA-MB231, Caki-2など)と非発現癌細胞株(MCF-7, HepG2など)をVWFとインキュベートすると、非発現細胞株でのみアポトーシスが誘導された。高発現細胞株では、ADAM阻害剤、ADAM28中和抗体、ADAM28 siRNA処理でVWF誘導性アポトーシスが出現した。また、VWFは癌細胞のintegrin $\alpha v \beta 3$ との結合によりp53とcaspase-3の活性化を介してアポトーシスを誘導し、ADAM28高発現癌細胞株ではVWFの分解によりアポトーシスが回避された。ルシフェラーゼを発現するADAM28高発現細胞株(PC-9flucとMDA-MB231fluc)のマウス尾静脈内注入による肺転移モデルでの検討により、siRNAやshRNAによるADAM28の発現抑制や抗ADAM28中和抗体処理により肺転移が抑制された。よって、ADAM28は血中VWFを分解することで、VWF誘導性アポトーシスを回避し、癌細胞転移促進に働く可能性が考えられる。

ADAM28高発現癌細胞は、ADAM28によるVWF分解を通して、VWF誘導性の癌細胞アポトーシスを抑制し、癌細胞の転移促進に働く可能性がある。



望月早月

GCOE PD →
慶應義塾大学医学部病理学教室・専任講師

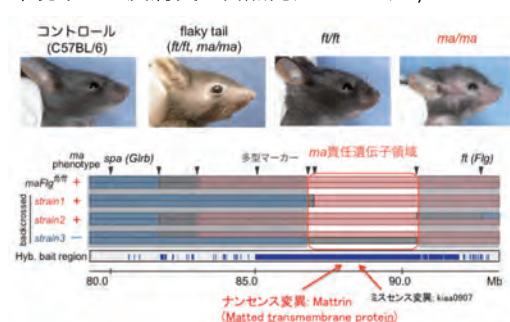
代表論文

Satsuki Mochizuki, Kenji Soejima, Masayuki Shimoda, Hitoshi Abe, Aya Sasaki, Hirofumi Okano, Hideyuki Okano and Yasunori Okada: Effect of ADAM28 on carcinoma cell metastasis by cleavage of von Willebrand Factor. J. Natl. Cancer Inst. 104 (102):906-922, 2012.

新規皮膚炎原因遺伝子Mattrinの同定と機能解析

アトピー性皮膚炎(Atopic dermatitis: AD)は、慢性かつ再発性の湿疹性皮膚疾患である。患者の多くは遺伝的な素因を持つとされるが、発症メカニズムには未だ不明な点が多い。2006年にヒトADの病原素因として角質構成蛋白フィラグリン(FLG)の変異が同定された。その結果、アイルランドのAD患者の約5割、日本人AD患者でも2~3割のAD患者がFLG変異を有すると報告されている。しかし、FLG変異を有さないAD患者も多く存在することから、発症メカニズムの解明のためにさらに原因遺伝子同定が必要である。

flaky tailマウスはAD様皮膚炎を自然発症するモデルマウスであり、ft変異とma(matted: ぼさぼさした毛)変異を併せて有する突然変異株(ft/ft, ma/ma)である。このうち、我々はft変異がマウスフィラグリン遺伝子(Flg)の1塩基欠失変異であることを同定した。しかし、我々のグループで作成したFlg KOマウスが皮膚炎を自然発症しなかったことから、flaky tailマウスでのftとmaの表現型を解析するために正常な体毛を持つft/ftマウスとぼさぼさの毛を持つftは持たないmatted(ma/ma)マウスを確立した。その結果、mattedマウスのみがSPF環境下でも皮膚炎を自然発症したが、ft/ftマウスはFlg KOマウスと同様に皮膚炎を自然発症しなかった。ことから、ftではなくmaがflaky tailマウスにおける自然発症皮膚炎の原因遺伝子であった。そこで、次世代シーケンサーを用いてma遺伝子領域を解析した結果、ナンセンス変異、ミスセンス変異を有する2遺伝子を同定した。mRNA発現解析及びTransgenicマウスを用いたレスキュー実験により、原因遺伝子である事を同定し、Mattrin (Matted transmembrane protein)と命名した。現在、Mattrinの機能解析を行っている。



佐々木貴史

GCOE PD →
GCOE 講師(慶應義塾大学総合医科学研究センター 特任講師)

代表論文

Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, Shiohama A, Hirakiyama A, Okuyama T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Ishiko A, Tanese K, Miyakawa S, Sakabe J, Kuwahara M, Amagai M, Okano H, Suematsu M, Kudoh J. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLC02A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. J Dermatol Sci. 268 (1):36-44. (2012)