

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第 号	氏 名	濱 本 純 子
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Methylation-induced downregulation of <i>TFPI-2</i> causes <i>TMPRSS4</i> overexpression and contributes to oncogenesis in a subset of non-small-cell lung carcinoma (メチル化による<i>TFPI-2</i>の抑制は<i>TMPRSS4</i>の高発現を介して一部の非小細胞肺癌の腫瘍形成を誘導する)</p>			
<p>(内 容 の 要 旨)</p> <p>肺癌の新しい創薬の標的となりうる遺伝子を同定することを目的として、日本人非小細胞肺癌90症例の臨床検体を用いてcDNAマイクロアレイを行った。</p> <p>正常肺組織での発現平均値と比較して、75%以上の癌検体で2倍以上有意に高発現している遺伝子のうち、druggable domainを有している15遺伝子に注目した。このうち2つのdruggable domainを有する<i>TMPRSS4</i> (transmembrane protease, serine 4) は94.5%もの症例で高発現を示していた。逆に<i>TFPI-2</i> (tissue factor pathway inhibitor 2) は臨床検体の82.4%で低発現を示した。また、臨床検体6症例を用いてこの2遺伝子の免疫染色を行ったところ、各mRNAの発現と各タンパク質の発現の弱い相関 ($r_s = 0.349$: <i>TMPRSS4</i>, $r_s = 0.395$: <i>TFPI-2</i>)、さらにタンパク質同士の逆相関があることを見出した ($r_s = -0.524$)。</p> <p><i>TMPRSS4</i>はセリンプロテアーゼ、<i>TFPI-2</i>はセリンプロテアーゼインヒビターであることから、<i>TFPI-2</i>が<i>TMPRSS4</i>のプロテアーゼ活性を阻害すると予想されたが、驚くべきことに、調べた5種類の非小細胞肺癌細胞株 (H358, H520, H1975, A549, H2228) のうち3種類の細胞株 (H358, H520, H1975) で、<i>TFPI-2</i>を過剰発現することにより<i>TMPRSS4</i>の発現が抑制されることを見出した。これらの細胞では、<i>TMPRSS4</i>の転写活性は<i>TFPI-2</i>により部分的に抑制され (ルシフェラーゼアッセイ)、逆にsiRNAによる<i>TFPI-2</i>の発現ノックダウンにより<i>TMPRSS4</i> mRNA発現が上昇した。</p> <p><i>TFPI-2</i>が異常にメチル化されていることが様々な癌で報告されていることから、次にmethyLight法で臨床検体について<i>TFPI-2</i>のメチル化レベルを測定した。その結果、<i>TMPRSS4</i>低発現群 (n = 45) より<i>TMPRSS4</i>高発現群 (n = 45) で<i>TFPI-2</i>のメチル化が高い傾向があった。</p> <p><i>TMPRSS4</i>ノックダウンにより各肺癌細胞株の増殖は抑制され、過剰発現により細胞増殖は増大した。一方メチル化阻害剤5-aza-2'-deoxycytidine及びヒストン脱アセチル化阻害剤trichostatin Aにより<i>TFPI-2</i>のメチル化が抑制され、同時に<i>TFPI-2</i> mRNAの発現が上昇した。このとき<i>TMPRSS4</i> mRNAの発現は抑制され、細胞増殖が抑制された。</p> <p>以上の結果から、一部の非小細胞肺癌細胞ではメチル化により<i>TFPI-2</i>の発現が抑制され、それにより<i>TMPRSS4</i>の発現が上昇し、癌化を誘導している可能性が示唆された。</p>			