|  |
| --- |
| **(Sample)** |
| **皮膚扁平上皮癌におけるMT1-MMPを介したEphA2プロセシングの検討** | **EphA2 processing by MT1-MMP in cutaneous squamous cell carcinoma** |
| 立川量子1，2、古賀佳織1、青木光希子1、越川直彦3、今福信一2、鍋島一樹1 | R. Tatsukawa1，2, K. Koga1, M. Aoki1, N. Koshikawa3, S. Imafuku2, K. Nabeshima1 |
| 1福岡大学医学部病理学講座、2福岡大学医学部皮膚科、3神奈川県立がんセンター臨床研究所 | 1Department of Pathology, Fukuoka University Hospital and School of Medicine; 2Department of Dermatology, Fukuoka University Hospital; 3Kanagawa Cancer Center, Research Institute |
| 【目的】皮膚扁平上皮癌は、主に非浸潤性の表皮内癌が真皮への浸潤性を獲得した結果生じるが、その機構は完全には明らかになっていない。EphA2は膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼの1種で、Ephrinと結合してシグナル伝達を行う。正常上皮細胞では、EphA2/EphrinA1はRASを介してEGF-EGFR細胞増殖経路を抑制する。一方がん細胞では、膜型マトリックスプロテアーゼ(MT1-MMP)が細胞膜上のEphA2のN末端を切断してリガンドを介する抑制より解放され、RAS経路等の下流シグナルが活性化され、がん細胞の浸潤性を促進すると考えられている。我々は昨年の本学会において皮膚扁平上皮癌(浸潤癌・非浸潤癌)におけるEphA2プロセシングの可能性を免疫組織化学的に検討し報告した。本研究ではさらにEphA2プロセシングとMT1-MMPの関連についてin situ PLA(Proximity Ligation Assay)法を用いて検討した。【方法】ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて、浸潤癌と非浸潤癌におけるMT1-MMPとEphA2(C末側、N末側)の発現強度やパターンについて免疫組織化学的に検討した。また、MT1-MMP発現陽性及びノックダウンHT-1080細胞を用いて、MT1-MMPによるEphA2プロセシングをWestern blot法、in situ PLA法で検討した。【結果】非浸潤癌ではEphA2-C末、N末ともに同程度の発現であったが、浸潤癌ではほとんどの症例でEphA2-N末は発現低下していた。In vitroで、MT1-MMP発現HT-1080細胞では、in situ PLA法にてMT1-MMPとEphA2の近接が認められ、Western blot法にてEphA2プロセシング断片が生じていた。一方MT1-MMPノックダウンHT-1080細胞では両者の近接がみられず、プロセシング断片も減少していた。【考察】皮膚扁平上皮癌において、浸潤癌ではMT1-MMPによるEphA2のプロセシングが生じ、浸潤が生じている可能性がある。 | [Objective] Invasive cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) is considered to develop from SCC in situ (SCIS), but the developmental process is not clear. EphA2 is a member of the Eph family of receptor tyrosine kinases and interacts with ligands known as ephrins. In normal cells, binding of EphA1 to EphA2 inhibits RAS and its downstream signals, leading to suppression of the EGF- EGFR growth pathway; whereas in cancer cells, the MT1- MMP-processed form of EphA2 promotes invasion via stimulation of RAS. We previously reported possible processing of EphA2 by MT1-MMP in invasive cutaneous SCC. Here, we investigated the proximity of MT1-MMP and EphA2 on cancer cells in reference to its effect on EphA2 processing and relationship with tumor invasiveness. [Methods] Expression patterns and levels of EphA2 (C-term and N-term) and MT1-MMP were immunohistochemically analyzed from samples of invasive SCC and SCIS. The proximity of MT1-MMP and EphA2 to cancer cells and their effect on EphA2 processing were investigated using a combination of in situ PLA (Proximity Ligation Assay) and Western blotting. [Results] Immunohistochemical study showed that expression levels of C- and N-term of EphA2 were similar in SCIS, while expression levels of N-term of EphA2 were significantly reduced compared to those of C-term in invasive SCC. In vitro, proximity of MT1-MMP and EphA2 was demonstrated by in situ PLA in MT1-MMP expressing HT-1080 cells in association with generation of processed EphA2 fragments. In contrast, in MT1-MMP-knockdown HT-1080 cells, proximity of MT1-MMP and EphA2 was not evident and processed EphA2 fragments were decreased. [Conclusion] These lines of evidence suggest possible involvement of MT1-MMP processing of EphA2 in invasiveness of cutaneous SCC. |
| キーワード： 皮膚有棘細胞癌、EphA2、MT1-MMP | Key words: SCC, EphA2, MT1-MMP |