

研究課題名

癌細胞におけるペリオスチンのスプライシングバリエントの発現とその意義

1. 研究目的と成果内容

分泌タンパクであるペリオスチンは、正常組織や腫瘍間質中の線維芽細胞によって発現されるとともに、様々な癌細胞でも過剰発現することが報告されている。我々はこれまでに口腔癌の浸潤に関わる新規因子としてペリオスチンを同定し、癌細胞の浸潤、血管・リンパ管新生を介して転移に関与することを見出している。加えて、浸潤・転移過程において重要な生命現象である上皮間葉移行(epithelial mesenchymal transition: EMT)を生じた口腔癌細胞株に特異的に発現することを見出している。近年、ペリオスチンには9つのスプライシングバリエントが存在することが新たに明らかになった。ペリオスチンが癌の予後不良因子であるという知見は、過去に我々を含めたいくつかのグループが報告してきたが、これらの9つのバリエントと癌の増殖及び進展との関連を詳細に解析した報告は、ほとんどないのが現状である。これまで報告されているものに関しても、ペリオスチンを発現する線維芽細胞などの間質細胞を含んだ癌組織での研究ばかりであり、癌細胞自身でのスプライシングバリエントの発現を検討した研究はない。そこで、本研究ではペリオスチンを発現する線維芽細胞、癌間質線維芽細胞および口腔癌細胞株におけるスプライシングバリエントの発現とその意義を検討した。

検討の結果、線維芽細胞および癌間質線維芽細胞では isoform2, 3, 4, 5, 6, 9 の発現が認められた。EMT を生じていない口腔癌細胞株ではペリオスチンの発現自体が認められなかったが、EMT を生じた口腔癌細胞株は isoform2, 3 を発現していた。さらに、癌細胞によっては isoform4, 5, 6, 9 の発現を認めなかった。以上より、このスプライシングバリエントの発現の差異が、口腔癌細胞の EMT 形質に何らかの影響を与え、転移の促進に関与する可能性が示唆された。

## 2. 自己評価

本研究において、EMTを生じた口腔癌細胞におけるペリオスチンのスプライシングバリエーションの発現の差異を見いだすことができた。この結果により、この発現の差異が、口腔癌細胞のEMT形質に何らかの影響を与えていることが示唆された。このことは、ペリオスチンによる口腔癌の浸潤・転移機構を解明する大きな一歩と考えられる。現在は、本研究をさらに進めるために、既報のEMT誘導実験モデルを用いて、EMTを生じる過程においてスプライシングバリエーションに変化がみられるかを解析している。加えて、9つのスプライシングバリエーション遺伝子の発現ベクターを構築し、口腔癌細胞株に遺伝子導入することで、スプライシングバリエーション間の機能の違いを評価しようと考えている。

学会発表では、乳癌の転移機構におけるペリオスチンの役割を研究している他大学の研究者と話をする機会にも恵まれた。

## 3. 学会発表

発表題目：The role of splicing variants of periostin in oral cancer cells

学会名：第37回日本分子生物学会年会

開催地：パシフィコ横浜

開催年月日：2014年11月25～27日

発表者、共著名：齋藤聡子、工藤保誠、常松貴明、石丸直澄

発表方法：ポスター

## 4. 論文

**Aromatase Controls Sjögren Syndrome-Like Lesions through Monocyte Chemotactic Protein-1 in Target Organ and Adipose Tissue-Associated Macrophages.** Am J Pathol. 2015 Jan; 185(1): 151-61. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.09.006. Epub 2014 Oct 31. Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, Kurosawa E, Kujiraoka S, Tsunematsu T, Kudo Y, Tanaka E, Yoshimura N, Harada N, Hayashi Y, Ishimaru N