

学位論文要旨

婦人科悪性腫瘍におけるPICT-1の役割
(Novel role of PICT-1 in gynecological malignant tumor)

吉本 賢史

Yoshimoto Masafumi

指導教員

柳沼 裕二 教授

熊本大学大学院保健学教育部博士後期課程保健学専攻

学位論文要旨

[目的]

現在、日本人の2人に1人が癌に罹患し、3人に1人が癌によって死亡する。医学の発展に伴い手術療法・化学療法・放射線療法は進歩したが、婦人科癌（子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌）の罹患率・死亡率は改善がみられない。この現状を打破するには、詳細な発癌機序の解明とその理解に基づく新たな早期診断技術や治療薬の開発が必要不可欠である。

最近、癌抑制遺伝子 p53 の新たな制御分子として protein interacting with carboxyl terminus-1 (PICT-1)が報告された。本研究では、婦人科癌の発癌機序の解明を目的に、PICT-1の制御機構と、婦人科癌の発癌過程における PICT-1の役割を解析した。

[方法]

PICT-1の制御機構の解析では、p53および USP7を強制発現した際の PICT-1量を検討した。次に、婦人科癌の細胞株と患者検体を対象に、PICT-1 coding 領域の遺伝子変異を PCR-SSCP 法と DNA シーケンスで解析した。また、PICT-1 codon 389 の遺伝子多型 (rs1804994)の頻度を癌患者群と健常群で比較し、さらに、野生型および rs1804994 PICT-1を強制発現させた際の p53 発現動態を解析した。加えて、婦人科癌の組織標本を対象に PICT-1の免疫染色を行い、さらに、子宮頸癌では HPV s E6, E7を強制発現した際の PICT-1量の解析を、卵巣癌では USP7の免疫染色を合わせて行った。

[結果/考察]

PICT-1の制御機構として、PICT-1の遺伝子発現に p53が、タンパク質の安定化に USP7が関与することを明らかにした。

一部の婦人科癌では、PICT-1の癌抑制機能に重要な領域にミスセンス変異が生じていた。また、rs1804994は少なくとも PICT-1の p53安定化機能を阻害し、婦人科癌のリスクを上げることが示唆された。さらに免疫染色の結果、婦人科癌では前癌病変という早期の段階から PICT-1量は減少し、大部分の浸潤癌では減少・消失していた。この PICT-1の量的減少の原因として、高リスク型 HPV s E6, E7や、大部分の癌で生じる p53変異、さらに本研究で明らかにした USP7の減少が考えられた。また、角化した癌細胞では PICT-1の細胞質への過剰発現が観察され、PICT-1の細胞質への局在変化は癌細胞の角化に関与する可能性が示された。

[結論]

PICT-1の制御機構として、遺伝子発現を p53が、タンパク質の安定化を USP7が担うことを明らかにした。一方、PICT-1異常（特にタンパク質の減少・消失による量的減少、加えて rs1804994や遺伝子変異による質的異常）による機能減弱は、大部分の婦人科癌の発癌・腫瘍進行に関与することが考えられた。PICT-1は、p53安定化だけでなく、癌細胞の分化・角化誘導といった新しい癌治療へのアプローチを可能にするものと期待される。