

209 皮膚有棘細胞癌におけるTRIM29分子の機能解析	柳 輝希
------------------------------	------

【目的】 TRIM ファミリー分子の一つ TRIM29 は種々の癌との関連が示唆されていたが、重層扁平上皮での機能は不明であった。本研究では、皮膚および口腔粘膜における TRIM29 の機能を解析した。

【方法】 1. Public database を用いて、扁平上皮において高発現する TRIM ファミリー分子を検討した。2. TRIM29 分子の発現を、正常表皮・有棘細胞癌・良性表皮由来腫瘍（脂漏性角化症・尋常性疣贅）・正常舌上皮・舌癌などで検討した。また RNA レベルでの検討、DNA メチル化解析を実施した。3. shRNA による TRIM29 ノックダウン扁平上皮細胞株を樹立し、その増殖能・遊走能・転移能などを検討した。4. 免疫沈降法と質量分析によって、TRIM29 結合分子を網羅的に探索した。5. TRIM29 の細胞内分布、結合分子との局在の検討を行った。

【結果】 Public database の解析の結果、重層扁平上皮において TRIM29 分子が高発現であることが判明した。皮膚および口腔粘膜の臨床検体を解析した結果、正常扁平上皮（表皮、口腔粘膜上皮）では TRIM29 の高発現が認められたが、癌部（有棘細胞癌、舌癌）では、DNA のメチル化によって TRIM29 発現が抑制されていた。培養細胞にて TRIM29 発現を抑制すると、扁平上皮細胞の遊走・浸潤・転移が促進され、逆に TRIM29 を過剰に発現させると細胞の遊走、浸潤は低下した。TRIM29 の結合分子を探索するために、免疫沈降法と質量分析を行ったところ、TRIM29 は細胞骨格分子ケラチンと結合していた。培養細胞において TRIM29 の発現を抑制すると、細胞内ケラチン分布が核周囲に変化し、臨床検体においても TRIM29 低発現腫瘍検体ではケラチンの分布異常を認めた。以上より、TRIM29 は扁平上皮において、ケラチンと結合することにより細胞遊走を調整しており、扁平上皮癌では TRIM29 の発現量が低下し、浸潤能・転移能を獲得していると考えられた。

扁平上皮細胞における TRIM29 のモデル

