144 上皮細胞の記憶に着目した皮膚癌のバイオマーカー探索

北海道大学病院 皮膚科　　前田　拓哉

【研究の背景・目的】最も代表的な皮膚癌である扁平上皮癌（SCC）では、早期（SCC *in situ*：SCC-IS）の段階において局所免疫療法で治癒する低リスク SCC-IS と、局所免疫療法では制御できずに切除を要する高リスク SCC-IS が存在する。しかしながら、SCC-IS の低リスク/高リスクを判別する方法は確立されておらず、治療法を適切に選択することは不可能である。

最近我々のグループは、*in vivo* の SCC 発癌モデルマウスにおいて、“上皮幹細胞の記憶”が皮膚の発癌を促進し、さらに皮膚癌を進行させることを見出した（Watanabe M #, Proserpio V# K et al., Nat Cell Biol 2023）。「上皮幹細胞の記憶」は、過去の創傷によって創傷部位と周囲の正常組織の幹細胞が、オープンクロマチンの状態を維持する現象である。上皮幹細胞が「記憶」を保っている領域では皮膚の発癌率が上昇し、皮膚癌は進行期（SCC-IS から浸潤癌）へと移行した。本研究では、「上皮幹細胞の記憶」に着目して SCC-IS の層別化を試みる。

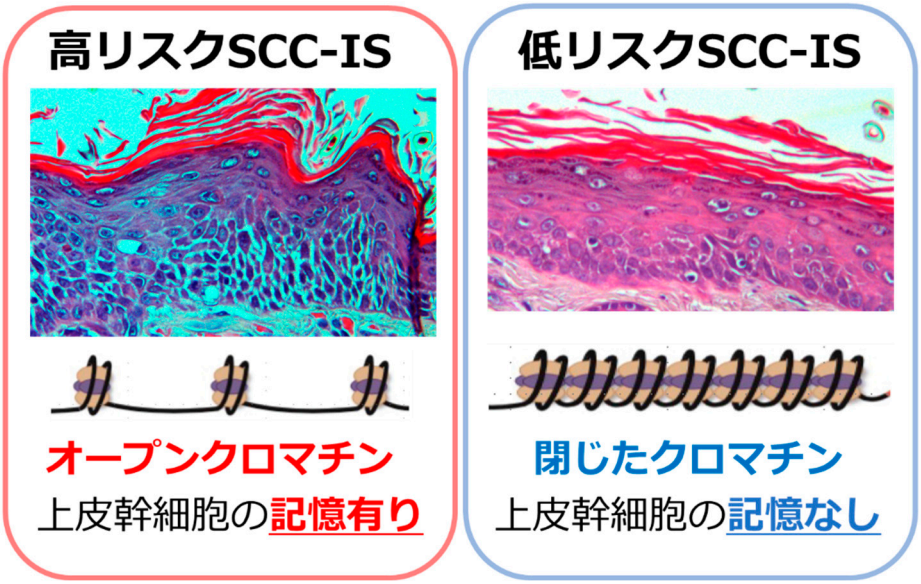
ボリコナゾールは抗真菌剤で、免疫不全患者における真菌症の予防目的に投与されるが、光線過敏性物質でもあることから長期使用に伴い SCC の発症リスクが上昇することが知られている（D'Arcy ME et al., JAMA Dermatol 2020）。

まず本研究においては SCC 発癌モデルをさらに改良させるべく、光線過敏性物質を投与した。

【方法】8 週齢、雌のマウス（SKH-1）の背部にデルマパンチで 5 mm の創傷を 2 ヵ所つける（第 0 週）。第 8 週にマウス背部に DMBA を外用する。その後、第 9 週以降はマウスを 2 群に分け、ボリコナゾール群はボリコナゾール溶解液（25 μM/L）を、コントロール群は DMSO のみを外用した上で 3 回／週の頻度で UVA を照射する。

【結果】照射開始から 6 ヶ月時点で、ボリコナゾール群は 5 匹中 3 匹に 3 個の SCC が発生し、コントロール群は 7 匹中 5 匹に 12 個の SCC が発生した。両群の SCC 及び SCC-IS 発生数に統計学的有意差はなかった。

【考察】ボリコナゾールの投与が SCC の発生を明らかに増やすことはなかったが、今後これらの SCC 及び SCC-IS 検体を用いて、RNA-seq による遺伝子発現の定量化、ATAC-seq によるクロマチンのアクセシビリティの評価を予定する。SCC はいずれも SCC-IS を経て進行しており、SCC の部分を高リスク部位、SCC-IS の部分は低リスク部位として評価可能である。これらのデータを用いて SCC-IS を層別化し、SCC-IS が進行癌（SCC）に至る分子径路を解明する。



本研究の仮説：創傷記憶は SCC-IS を層別化する