The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Levels by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Human Breast Cancer Cells
Author(s)	古賀, 正史
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36760
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【54】

氏名・(本籍)	古賀正史（こが まさふみ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8818 号
学位授与の日付	平成元年8月12日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor Levels by 1, 25-Dihydroxyvitamin D_3 in Human Breast Cancer Cells（1, 25-Dihydroxyvitamin D_3 によるヒト乳癌細胞の Epidermal Growth Factor レセプターの調節）
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進 (副査) 教授 松本 圭史　教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

（目　的）

1, 25−Dihydroxyviatmin D_3〔1, 25−$(OH)_2D_3$〕はCa代謝調節作用の他，細胞増殖の調節や分化誘導作用を有している。近年ヒト乳癌細胞において1, 25−$(OH)_2D_3$は1, 25−$(OH)_2D_3$レセプターを介して細胞増殖を抑制することが明らかになったが，その機構の詳細は不明である。一方ヒト乳癌細胞はα-transforming growth factor（α−TGF）などのautocrine growth factorを分泌している事，またそのpathwayを種々のステロイドホルモンが調節する事により細胞増殖を制御することが明らかになった。そこで1, 25−$(OH)_2D_3$の乳癌細胞における細胞増殖の制御機構を解明するため，α−TGFの作用をmediateするEpidermal Growth Factor（EGF）レセプターの発現に対する1, 25−$(OH)_2D_3$の影響を検討した。

（方　法）

培養ヒト乳癌細胞を1%charcoal処理胎児牛血清および種々の濃度の1, 25−$(OH)_2D_3$あるいはそのアナログを含むRPMI 1640で37℃，24時間培養した。細胞を0.1%BSA含有RPMI 1640で洗浄後にEGF結合をwhole cell binding assayにて測定した。EGF結合は^{125}I−EGFを用いて37℃，1時間incubateした。非特異的結合の測定は50 nM EGFを用いて行った。

（成　績）

24時間1, 25−$(OH)_2D_3$処理によりヒト乳癌細胞（T−47D）のEGFの特異的結合は濃度依存性に抑制された（ED_{50}≒2 nM）。この減少はEGF結合の測定を0℃，18時間の条件で行っても，レセプターにpreoccupyしているligandを酸処理（酢酸緩衝液pH 5, 1分）して除いた後にEGF結合の測

定を行っても同様の結果であった。1，25－$(OH)_2D_3$ のＥＧＦ結合の抑制作用は２時間後より観察され24時間で最大効果が得られ，少なくとも48時間まで持続していた。Scatchard 解析にて1，25－$(OH)_2D_3$ はＥＧＦレセプターの親和性に影響せず，レセプター数を減少させていた。1，25－$(OH)_2D_3$ のアナログを用いてＥＧＦレセプターに対する効果を検討したところ，ＥＧＦ結合の抑制の程度は1，25－$(OH)_3D_3$＞1，24，25－$(OH)_3D_3$＞1，25，26－$(OH)_3D_3$＞24，25－$(OH)_2D_3$≧25－OH D_3 の順であった。この成績は1，25－$(OH)_2D_3$ レセプターに対する親和性あるいはＴ－47Ｄ細胞に対する増殖抑制作用の程度とよく相関していた。1，25－$(OH)_2D_3$ に対して細胞増殖が抑制を受けるＭＣＦ－７細胞はＴ－47Ｄと同様に1，25－$(OH)_2D_3$ によりＥＧＦ結合が抑制されたが，細胞増殖が影響を受けないＨＢＬ－100細胞，ＭＤＡ－ＭＢ－231細胞のＥＧＦ結合は不変あるいは増加していた。

（総　　括）

(1) ヒト乳癌細胞Ｔ－47ＤのＥＧＦ結合は1，25－$(OH)_2D_3$ により濃度依存性に抑制された。ＥＧＦ結合の抑制はレセプター数の減少に起因していた。

(2) 1，25－$(OH)_2D_3$ アナログによるＥＧＦ結合の抑制の程度は1，25－$(OH)_2D_3$ レセプターの結合親和性とよく相関したことより，1，25－$(OH)_2D_3$ レセプターを介した作用と考えられた。

(3) 1，25－$(OH)_2D_3$ による細胞増殖抑制作用は，ＥＧＦレセプターを介して作用する autocrine growth factor（α－ＴＧＦ）の感受性の低下が一因と考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は1，25－dihydroxyvitamin D_3〔1，25－$(OH)_2D_3$〕によるヒト乳癌細胞の細胞増殖の抑制機構を解明するため，α transforming growth factor（α－ＴＧＦ）の作用を mediate する epidermal growth factor（ＥＧＦ）レセプターの発現に対する1，25－$(OH)_2D_3$ の影響について検討したものである。ヒト乳癌細胞（Ｔ－47Ｄ）のＥＧＦ結合は1，25－$(OH)_2D_3$ により濃度依存性に抑制され，この抑制はレセプター数の減少に起因していた。またこの現象は1，25－$(OH)_2D_3$ レセプターを介した作用によることも明らかにした。1，25－$(OH)_2D_3$ による細胞増殖抑制作用は，ＥＧＦレセプターを介して作用する artocrine growth factor（α－ＴＧＦなど）の感受性の低下が一因と考えられた。本研究はヒト乳癌に対する1，25－$(OH)_2D_3$ の細胞増殖抑制作用の解明に寄与し，博士論文に価するものである。