



Title	The Extracellular Domain of p185c-neu Induces Density-Dependent Inhibition of Cell Growth in Malignant Mesothelioma Cells and Reduces Growth of Mesothelioma In Vivo
Author(s)	米田, 勉
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49020">https://hdl.handle.net/11094/49020</a>
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、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名	米田 勉
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21469号
学位授与年月日	平成19年4月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	The Extracellular Domain of p185 <sup>c-neu</sup> Induces Density-Dependent Inhibition of Cell Growth in Malignant Mesothelioma Cells and Reduces Growth of Mesothelioma <i>In Vivo</i> . (erbB <sub>2</sub> の細胞外ドメインは悪性胸膜中皮腫細胞に接触増殖阻害を誘導し、生体内において胸膜中皮腫の増殖を抑制する。)
論文審査委員	(主査) 教授 川瀬 一郎  (副査) 教授 金倉 譲 教授 仲野 徹

### 論文内容の要旨

#### (目的)

EGFR は細胞の接触増殖阻止機構、いわゆる contact inhibition に関与していると考えられている。その一方で EGFR と p185<sup>c-neu</sup> (以下 erbB2) の同時発現は細胞の癌化に関係する。最近、erbB2 の細胞外ドメインは EGFR や erbB2 の機能を抑制することが報告されている。そこで、この erbB2 の細胞外ドメインを用いて、EGFR と erbB2 を同時発現している悪性胸膜中皮腫細胞株に接触増殖阻止機構が導入されるかを観察した。また、生体内において悪性胸膜中皮腫の増殖を抑制できるかどうかを観察した。

#### (方法ならびに成績)

EGFR と erbB2 を同時発現している悪性胸膜中皮腫細胞株 OC-(MT)37 を準備した。また、この OC-(MT)37 に p185<sup>c-neu</sup> の細胞外ドメインを作用させた stable transfectant である OC-(MT)37/Nex を樹立した。この両細胞を比較した場合、OC-(MT)37/Nex は OC-(MT)37 と比べ細胞の高密度状態で Contact inhibition が導入された。この細胞株では p27 や Rb 蛋白の発現が著しく低下しているが、erbB2 の細胞外ドメインの作用を介して p21 による増殖制御機構の導入が確認された。また、flow cytometry でも細胞周期において、G2/M 期の低下を認めた。この悪性胸膜中皮腫細胞株である OC-(MT)37 に EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤である AG1478 を作用させても Contact inhibition は誘導できなかった。

次に OC-(MT)37 と OC-(MT)37/Nex の両細胞をヌードマウスの皮下に導入し、皮下腫瘍の増殖を観察した。OC-(MT)37 から形成された皮下腫瘍は OC-(MT)37/Nex からのものと比べ、腫瘍は急激に増大し、腫瘍の大きさも有意差を認めた ( $P < 0.001$ )。

#### (総括)

EGFR と erbB2 を同時発現している悪性胸膜中皮腫細胞株に erbB2 の細胞外ドメインを作用させることによって、この細胞に接触増殖阻止機構、いわゆる Contact inhibition を導入した。この結果は、ErbB2 の細胞外ドメインは

EGFR や erbB2 の cell growth や transformation の機能を抑制するが、EGFR が関与すると考えられている Contact inhibition の機能については抑制しないことが示唆された。この Contact inhibition については erbB2 の細胞外ドメインの作用を介して p21 による増殖制御機構の導入が確認され、flow cytometry でも細胞周期において、G2/M 期の低下を認めた。

ヌードマウスを用いた動物実験でも EGFR と erbB2 を同時発現している悪性胸膜中皮腫細胞に erbB2 の細胞外ドメインを導入することによって腫瘍増殖抑制を認めた。このことは、今後この erbB2 の細胞外ドメインが EGFR や erbB2 をターゲットとした分子標的治療薬となりうる可能性を示唆する。

#### 論文審査の結果の要旨

EGFR と erbB2 の同時発現は癌化に関与することや生命予後が不良であることなどが報告されており、EGFR と erbB2 を同時発現する癌に対しての治療の研究は臨床的に重要である。アスベスト吸入が発癌の原因とされている悪性胸膜中皮腫も高頻度で EGFR と erbB2 の同時発現しており、有効な治療法がほとんど存在しない。この研究では erbB2 の細胞外ドメインが EGFR や erbB2 と会合することによって細胞増殖を抑制することを利用して、EGFR と erbB2 を同時発現する悪性胸膜中皮腫細胞株に erbB2 の細胞外ドメインを導入し、細胞増殖の抑制や癌では喪失している contact inhibition の再導入を明らかにした。また、in vivo でも腫瘍増殖の抑制を認めた。以上より、erbB2 の細胞外ドメインは EGFR と erbB2 を同時発現する癌に対して治療効果が期待でき、今後の分子標的治療の可能性を示したことは意義深く、学位授与に値するものと考える。