

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Humanized Gene Replacement in Mice Reveals the Contribution of Cancer Stroma-derived HB-EGF to Tumor Growth   |
| Author(s)    | 一瀬, 智子  |
| Citation     | 大阪大学, 2010, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/54102">https://hdl.handle.net/11094/54102</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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

|            |  |
|------------|--|
| 氏名         | いち せ とも こ<br>瀬 智 子   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学)  |
| 学位記番号      | 第 23623 号  |
| 学位授与年月日    | 平成22年3月23日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科予防環境医学専攻   |
| 学位論文名      | Humanized Gene Replacement in Mice Reveals the Contribution of Cancer Stroma-derived HB-EGF to Tumor Growth<br>(ヒト型HB-EGFノックインマウスの作製とその応用) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教 授 目加田英輔<br><br>(副査)<br>教 授 岡田 雅人 教 授 金田 安史   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目的 ]

腫瘍は癌細胞だけではなく、血管内皮細胞や線維芽細胞、リンパ球といった様々な細胞から構成されている。このような癌細胞を取り巻く癌間質と癌細胞との相互作用が癌細胞の増殖、浸潤を促進することが知られており、これらの相互作用を仲介する様々な増殖因子やサイトカインが癌治療の新たな標的因子として着目されている。Heparine-binding EGF-like growth factor (HB-EGF)はEGFファミリーに属する増殖因子である。ヒト卵巣癌においては癌細胞自身が分泌するHB-EGFを阻害することで、腫瘍形成が抑制されることが報告されている。しかし、癌間質におけるHB-EGFの役割は未だに明らかになっていない。そこで、私達は、レポーター遺伝子であるlacZを用いて、マウス皮下移植モデルにおいて癌間質中にHB-EGFが発現しているかどうかを検証した。さらに、ヒト型HB-EGFノックインマウスを作製し、癌間質由来のHB-EGFのみを特異的に阻害することで、腫瘍形成が抑制されるかどうかを検討した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

内在性HB-EGFのプロモーターの下流にlacZ遺伝子をレポーター遺伝子として挿入したマウスの皮下に、癌細胞を移植した。形成された腫瘍をlacZ染色することによりHB-EGFが癌間質に発現しているかどうかを検討した。その結果、HB-EGFは血管内皮細胞や活性型線維芽細胞に発現していることが認められた。さらに、これら癌間質に発現するHB-EGFのみを特異的に阻害するために、ヒト型HB-EGFノックインマウスを作成した。HB-EGFの特異的機能阻害剤であるCRM197はヒトHB-EGFに結合するがマウスHB-EGFには結合しないという特性を持つため、このノックインマウスにマウスの癌細胞を移植することによって、癌間質由来のHB-EGFのみを特異的に阻害することが可能となる。マウス乳癌由来の細胞をこのヒト型HB-EGFノックインマウスに皮下移植し、CRM197を腹腔内投与し続けた結果、腫瘍形成が有意に抑制された。

#### [ 総括 ]

これらの結果から、HB-EGFは癌間質中においても重要な役割を果たしていることが示唆された。実際の癌治療の場においても、癌細胞自身が分泌するHB-EGFと周囲の癌間質由来のHB-EGFを同時に阻害することで、より劇的な腫瘍抑制効果が期待できるものと思われる。また今回作成したヒト型HB-EGFノックインマウスはCRM197の抗腫瘍剤としての効果を評価する上で有用であることが示された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年の研究で、がん細胞の増殖、浸潤、転移に、がん細胞とがん組織周囲に形成される間質との相互作用が重要であることが明らかとなってきた。EGFファミリーの細胞増殖因子であるHB-EGFは、卵巣がん等のがん細胞で高発現し、がん細胞の増殖やがんの悪性化に寄与していることが知られているが、がん間質で発現するHB-EGFの役割についての解析は未だなされていない。本研究は、がん間質で発現するHB-EGFの腫瘍増殖における役割を明らかにするために、ヒトHB-EGFに結合しその増殖活性を抑制するマウスHB-EGFには作用しないCRM197蛋白と、マウスHB-EGF遺伝子をヒト型HB-EGF遺伝子に置換した遺伝子改変マウスを用いて、がん間質に発現するHB-EGFの腫瘍増殖における役割を解析したものである。その結果、1)がん間質で発現するHB-EGFが腫瘍増殖に一定の役割を果たしていること、2)がん間質に発現するHB-EGFもがん治療の分子標的となり得ること、が実験的に証明された。本研究は上記の成果により、博士に値するものである。