



Title	HB-EGF and PDGF Mediate Reciprocal Interactions of Carcinoma Cells with Cancer-Associated Fibroblasts to Support Progression of Uterine Cervical Cancers
Author(s)	村田, 卓也
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59805">https://hdl.handle.net/11094/59805</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">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">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

### [目的]

癌間質は、癌細胞の増殖を促進することが知られている。HB-EGFはEGFRのリガンドのひとつであり、細胞増殖にオートクラインもしくはパラクライン的に働いている。癌細胞におけるHB-EGFの亢進およびそれによる増殖促進は、多くの癌で明らかとなっているが、間質のHB-EGFについては、明らかとなっていない。今回我々は、子宮頸癌において間質の癌関連線維芽細胞がHB-EGFを高発現し、癌細胞の増殖促進に関与していることを明らかにした。

### [方法ならびに成績]

子宮頸癌においては、癌周囲の線維芽細胞がdesmoplastic changeを起こしているが、免疫組織染色の結果、その部位で、HB-EGFの発現が認められた。*in vitro*において子宮頸癌培養細胞は、癌関連線維芽細胞との共培養により、増殖が促進された。HB-EGF阻害剤およびPDGF阻害剤は、共培養系によって促進された子宮頸癌細胞の増殖を阻害した。マウスの皮下移植系においても、*in vitro*と同様に癌関連線維芽細胞との共移植により、増殖が促進された。また、同じ共移植系において線維芽細胞にHB-EGFノックアウトマウス胚線維芽細胞（以下、MEFと略記）を用いると、HB-EGF野生型マウスのMEFを用いた場合に比べて腫瘍増殖が抑制された。

癌細胞の培養上清を癌関連線維芽細胞に添加した結果、HB-EGFの発現が亢進した。培養上清に存在し、癌関連線維芽細胞に対するHB-EGF誘導能を有することから、PDGFがその因子の本体であると結論された。また、HB-EGFを添加した結果、子宮頸癌培養細胞からPDGFが誘導された。

### [総括]

癌細胞と間質線維芽細胞の間で、PDGFとHB-EGFを介した、相互作用が存在し、癌の増殖に働いていることが明らかとなった。両経路を阻害することが新たな癌治療戦略として考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

HB-EGFは、EGFRのリガンドのひとつであり、種々の癌細胞で発現が亢進している。ところが、子宮頸癌においては、予想に反して、癌上皮ではなく、間質でHB-EGFが高発現していることが明らかとなった。この間質で高発現しているHB-EGFの働きを調べた。その結果、子宮頸癌においては、癌細胞と間質の線維芽細胞の間で、HB-EGFとPDGF-BBを介した相互作用が存在し、癌細胞の増殖を促進していることが明らかとなった。すなわち、癌細胞から、PDGF-BBが分泌され、間質に存在する癌関連線維芽細胞のHB-EGFの産生を増加させ、増加したHB-EGFが癌細胞に作用し、癌細胞の増殖を促進すると同時に、PDGF-BBの分泌を促進する、という、増殖のループが存在していることが明らかとなった。そのため、EGFR系とPDGF系の両経路を阻害することが、子宮頸癌の治療において有効なターゲットになると考えられた。本研究は、学位に値すると考えられる。

### 【137】

氏名	むら た たく や 村 田 卓 也
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25672 号
学位授与年月日	平成24年9月25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	HB-EGF and PDGF Mediate Reciprocal Interactions of Carcinoma Cells with Cancer-Associated Fibroblasts to Support Progression of Uterine Cervical Cancers (HB-EGF と PDGF が癌細胞と癌関連線維芽細胞の相互作用を形成し子宮頸癌の進展に働いている)
論文審査委員	(主査) 教授 木村 正 (副査) 教授 野口 眞三郎 教授 森 正樹