



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	https://hdl.handle.net/11094/59805
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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

【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 2 5 6 7 2 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

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、学位に値すると思われる。