

西村俊夫氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 The effect of molecular target drug, erlotinib, against endometrial cancer expressing high levels of epidermal growth factor receptor
(上皮成長因子受容体の過剰発現を認める子宮体癌における分子標的薬エルロチニブの効果について)

学位論文 (Thesis)

発表予定論文

The effect of molecular target drug, erlotinib, against endometrial cancer expressing high levels of epidermal growth factor receptor

雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics (投稿中)

著者名 Toshio Nishimura, Kazuto Nakamura, Sadatomo Ikeda, Keiko Kigure, Soichi Yamashita, Takashi Minegishi

論文の要旨及び判定理由

子宮体癌は日本で増加傾向を認める癌である。子宮体癌では一般的に手術療法を行った後、追加療法として化学療法を行うが、奏効率は高くない。過去の研究では一部の特殊な子宮体癌にはEGFRやHER-2を含むerbB familyの発現が報告され、erbB familyに対するチロシンキナーゼインヒビターが有効であったという報告も出ている。しかし、子宮体癌の80%を占める類内膜腺癌では有効性は報告されておらず、本研究では子宮体癌におけるEGFR・HER-2の発現について解析を行い、EGFRのチロシンキナーゼをターゲットとした薬剤の有用性について検討を行った。

まず群馬大学医学部附属病院産婦人科において手術で摘出した51例の子宮体癌組織を用いてEGFR/HER-2の発現について検討した。免疫染色では子宮体癌においてはEGFR/HER-2の発現を認め、Quantitative RT-PCRによってEGFR mRNA, HER-2 mRNAの発現量を評価したところ、EGFR mRNAはG3と比べてG1, G2で発現が多かった。子宮体癌においてEGFR/HER-2の発現を認めたため、続いて子宮体癌における機能解析を行った。

3つの子宮体癌培養細胞系 (Ishikawa, HEC-1A, KLE) を用いて、EGFR, HER-2の蛋白量発現量をwestern blotting、mRNA発現量をQuantitative RT-PCRを用いて評価した。蛋白質、mRNAは全ての細胞でEGFR, HER-2が発現していたが、EGFRはHEC-1Aで、HER-2はIshikawaで多く発現していた。続いてEGFを添加したところ、全ての細胞でERKのリン酸化を認めたが、HEC-1Aはより低濃度のEGFでERKのリン酸化を認めた。この結果より、EGFRの発現量がMAPKの活性化の重要な因子である可能性が示された。続いてsiRNAを用いてEGFR/HER-2をknock downして機能解析を行った。EGFRをknock downしたときはすべての細胞でERKのリン酸化が抑制され、また増殖能もすべての細胞で抑制された。HER-2をknock downすると、HER-2が多く発現しているIshikawaでERKのリン酸化が抑制された

が、HEC-1A, KLEでは抑制されず、増殖能もIshikawaのみ抑制された。この結果より、EGFRやHER-2の発現量が増殖能に影響していることが示された。

Ishikawa, HEC-1A, KLEにEGFRのチロシンキナーゼInhibitorであるerlotinib(ERL)、HER-2 monoclonal抗体であるtrastuzumab(TRA)を添加し、ERKのリン酸化、増殖能を評価した。ERLを添加するとERKのリン酸化はすべての細胞で抑制されたが、EGFRが最も多く発現しているHEC-1Aでのみ細胞増殖能の抑制を認めた。TRAを添加すると、HER-2を最も多く発現していたIshikawaでのみERKのリン酸化の抑制、増殖能の抑制を認めた。この結果よりEGFR/HER-2がより多く発現している子宮体癌でEGFR/HER-2をtargetとする薬剤がより効果的であることが示唆された。

上記結果を踏まえて、In vivoでも同様の結果が得られるか xenograft modelを作成して実験を行った。EGFRが多く発現しているHEC-1A、HER-2が多く発現しているIshikawaを用いてxenograft modelを作成し、ERL、TRAを投与した。ERLを投与したところ、HEC-1Aの腫瘍は有意に増殖が抑制された。マウスから腫瘍を摘出しHE染色を行ったところ、HEC-1AでERLを投与された腫瘍のみ線維化を認めた。

これらの結果より、ERLはEGFRが過剰発現している子宮体癌において腫瘍増殖を抑制することが示され、今後子宮体癌においてEGFRの発現量によるERLを用いたテーラーメイド治療の可能性が示唆され、子宮体癌における新たな治療方針を提供したと認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

(平成27年1月27日)

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科)		
	腫瘍放射線学分野担任	中野隆史	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科)		
	泌尿器科学分野担任	鈴木和浩	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科)		
	生体構造学分野担任	松崎利行	印