

氏名(本籍)	唐柳林(中華人民共和国)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第651号
学位授与日付	平成18年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	PTEN sensitizes epidermal growth factor-mediated proliferation in endometrial carcinoma cells
審査委員	(主査) 教授 玉舎輝彦 (副査) 教授 森秀樹 教授 清島満

論文内容の要旨

緒言

子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌などのホルモン依存性腫瘍において、PTEN遺伝子異常の頻度が増えるという事実により、そういった腫瘍におけるホルモン依存性細胞発育にPTENが関与することが示唆される。エストロゲンは少なくとも部分的には成長因子を誘導することにより、腫瘍の細胞発育を促進する。今回、子宮内膜癌細胞において成長因子に依存する細胞増殖におけるPTENの関与を検討した。

対象と方法

Ishikawa細胞(高分化型子宮内膜癌細胞, IK細胞)をこの研究において用いた。

IK細胞へのPTEN導入はadenovirusの感染の頻度(MOI=multiplicity of infection)の増加によりPTEN蛋白の誘導発現をウェスタンブロッティング法にて解析した。また、PTEN導入IK細胞のリン酸化Akt/PKB発現はデンストメトリー法にて解析した。

成長因子EGF, IGF-1, HGF, b-FGFによる影響をPTEN導入IK細胞の細胞増殖をMTT法にて解析した。また、PI3K抑制剤またはMAPK抑制剤を用いてEGFR抗体の影響を分析した。IK細胞, PTEN導入IK細胞におけるEGF, EGFR及びHER-2 mRNA発現をRT-PCR法にて解析した。

結果

IK細胞へPTEN導入adenovirusの感染の頻度(MOI=multiplicity of infection)が増加するとPTEN蛋白の誘導が増加した。PTEN導入Adenovirusの感染回数を20 MOIに調節した状態でPTEN蛋白の発現はtime-courseで検索すると、48時間後にpeakを示した。

EGFまたはIGF-1は、IK細胞の細胞発育を有意に増加させ、このIK細胞と比較して、PTEN導入IK細胞ではさらに増殖させた。

PTEN導入IK細胞ではEGF mRNA発現はIK細胞に比して増加していた。IK細胞とくらべてPTEN導入IK細胞ではリン酸化Akt/PKB蛋白発現が減少した。ERK1/2蛋白発現はPTEN導入IK細胞においてもIK細胞と変わらなかった。EGF投与による細胞増殖はPI3K抑制剤またはMAPK抑制剤併用により若干阻害した。

PTEN導入IK細胞ではEGFの投与によってリン酸化Akt/PKB発現を増加させたが、PTENを導入していないIK細胞では影響は乏しかった。

結語

今回の結果より，PTENを導入したによりIK細胞はEGF刺激によるリン酸Akt蛋白発現を増加させた。PIP2とPIP3の間でリン酸化/脱リン酸化サイクルを調節することによって，PTENが子宮内膜癌細胞においてEGFのシグナル伝達に関与しているものと推察された。

論文審査の結果の要旨

申請者 唐 柳林は，子宮内膜癌における遺伝子治療の基礎的方法を明らかにし，少なからず，子宮内膜癌治療に寄与するものと考えられた。

[主論文公表誌]

PTEN sensitizes epidermal growth factor-mediated proliferation in endometrial carcinoma cells
Oncology Reports 15, 855-859 (2006).