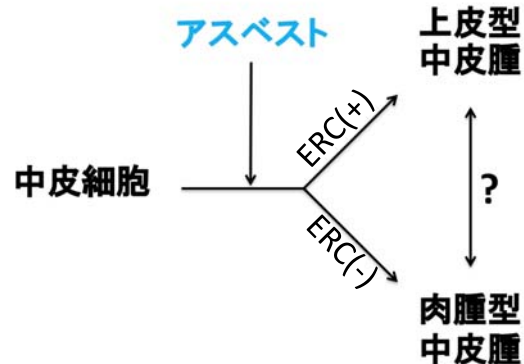


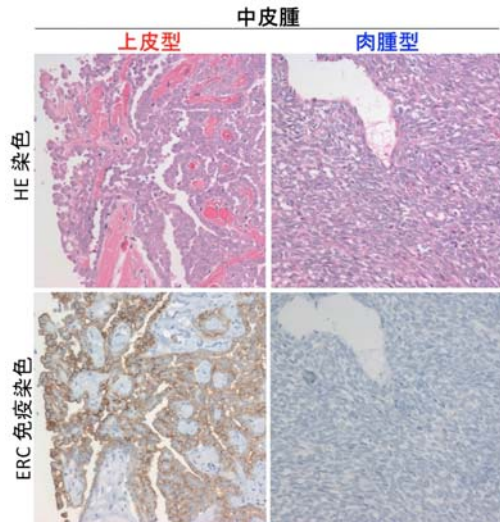
# 形成的刺激の発症機構解明 ～予防・治療方法開発に資する～

樋野興夫 (分子病理病態学 教授)

アスベスト等の外的刺激(**形成的刺激**)に反応して中皮細胞から中皮腫 (**上皮型** or **肉腫型**)が発生。



中皮腫は組織学的に**上皮型**と**肉腫型**に分けられ、前者の大部分でERC分子が発現しているのに対して、後者では発現していない。



## 仮説

ERC分子が中皮腫の分化過程(**上皮型** vs **肉腫型**)に影響を与えているのではないかと?

## 仮説を検証するための実験

1. 肉腫型培養細胞にERCを強制発現させ、細胞に起こる変化を観察。  
H2452細胞(肉腫型)にレンチウイルスベクターを用いてERCを強制発現株を樹立。  
→ 形態、増殖能、接着能、遺伝子発現の変化を解析。
2. 上皮型培養細胞2種と肉腫型培養細胞2種で遺伝子発現パターンを解析。  
H226, MESO4 (上皮型)、H2452, 211H (肉腫型)からRNAを抽出し、Affimetrix社製 GeneChip Human Gene 1.0 ST Arrayを用いて検出。得られたデータはAgilent社製 GeneSpringGXで解析。

## 結果

1. ERCが中皮腫の分化過程に影響を与えるという我々の仮説は証明できなかった。
- 副次的な結果として
2. ERC強制発現により **EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)** の発現が亢進した。
  3. 中皮腫患者では、血清中 ERC および **EGFR** の両者の濃度が亢進している。  
(Demir et al. Lung 2016; 194: 409-417)

## 考察

皮膚におけるEGFR: 基底層のケラチノサイトで高発現  
水分喪失、物理化学刺激、微生物に対するバリアー形成

EGFR阻害剤(分子標的療法)の副作用 → かゆみを含む皮膚毒性

実験結果(上記結果 2)、および中皮腫症例で見られる現象(結果 3)の両者が、ERCによるEGFRの発現誘導の可能性を指示する。

ERCがEGFR阻害剤の皮膚毒性を抑制するか?