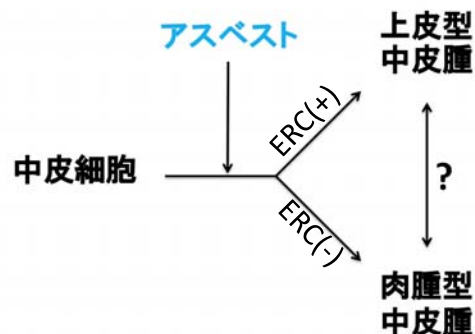


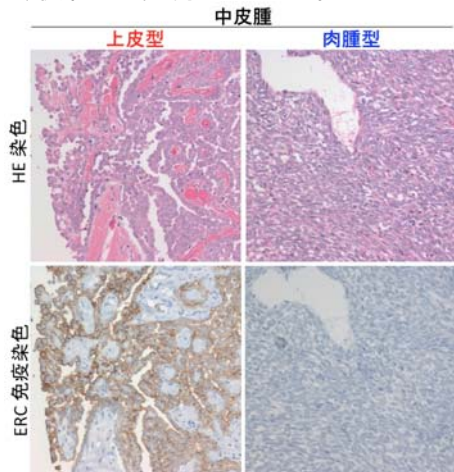
形成的刺激の発症機構解明 ～予防・治療方法開発に資する～

樋野興夫 (順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学 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を強制発現させた肉腫型細胞では増殖能や細胞形態は変わらず、ERCが中皮腫の分化過程に影響を与えるという仮説は証明できなかった。ERCを強制発現させることによりEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)の発現が亢進した。
2. 上皮型培養細胞で肉腫型培養細胞よりも高発現している遺伝子の中に、EGFRが含まれた。

考察

皮膚におけるEGFR

基底層のケラチノサイトで高発現
タイトジャンクションの形成に必要
水分喪失、物理化学刺激、微生物に対するバリアー形成
EGFR発現異常は、皮膚の炎症反応に関与する。

抗がん剤として用いられるEGFR阻害剤の副作用として、かゆみを含む皮膚毒性が指摘されている。ERCの発現亢進が、EGFRの発現誘導を介して皮膚毒性を抑制する可能性について検討したい。