

氏名	SREEJA C SEKHAR
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第4854号
学位授与の日付	平成25年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科 機能分子化学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Caveolin-1 as a potential causative factor in the generation of Trastuzumab resistance in breast cancer (乳がんにおけるトラスツズマブ耐性因子の解析)
論文審査委員	教授 妹尾 昌治 教授 徳光 浩 准教授 佐藤あやの

学位論文内容の要旨

Oncogenic tyrosine kinase receptor ErbB2 is a prognostic factor and target for breast cancer therapeutics. In contrast with the other ErbB receptors, ErbB2 is hardly internalized by ligand induced mechanisms, indicating a prevalent surface expression. ErbB2 overexpression affects the sensitivity and confers therapeutic resistance to 20-35% of mammary epithelial cancer cells, which response the poor prognosis status in breast cancer treatment. Being a co-receptor in epidermal growth factor receptor family, ligand less ErbB2 facilitates the formation of highly potential homo/hetero associations with other EGFR family receptors and transduces strong mitogenic signals for mammary cell proliferation and metastasis. For the reasons, strategies for down-regulation of ErbB2 are of great interest. Elevated levels of ErbB2 in tumor cells are associated with its defective endocytosis and down regulation. ErbB2 receptor endocytosis is a preliminary signaling attenuation mechanism; as a means to control activated receptor in membrane level and routing them to endosomal / lysosomal system for degradation.

Here we show that caveolin-1 expression in breast cancer derived SKBR-3 cells favors ligand induced ErbB2 endocytosis using an artificial peptide ligand EC-eGFP. Similarly, stimulation with humanized anti ErbB2 antibody Trastuzumab was found to be internalized and co localized with caveolin-1 in SKBR-3/Cav-1 cells. Internalized EC-eGFP and Trastuzumab in SKBR-3/Cav-1 cells were then delivered via caveolae to the caveolin-1 containing early endosomes. Consequently, attenuated Fc receptor mediated ADCC functions were observed when exposed to Trastuzumab and EC-Fc (EC-1 peptide conjugated to Fc part of human Ig G). On the other hand, this caveolae dependent endocytic synergy was not observed in parental SKBR-3 cells. Therefore, expressing caveolin-1 in Trastuzumab resistant breast cancer cells may increase the efficacy of the drug and to evade Trastuzumab resistance in ErbB2 over expressing breast cancer.

論文審査結果の要旨

がん疾患との関連性が著名な上皮性成長因子受容体ファミリーErbB1, 2, 3, 4の中でも ErbB2 は乳がんと
の相関が高い。ErbB2 は特異的に結合するリガンドが存在しないため、ホモ二量体を形成する場合はリガン
ドの結合が不要だけでなく、その他の ErbB1, 3, 4 の三者とヘテロな二量体を形成する事により細胞内に
シグナル伝達を可能にするため細胞の分化増殖において多様なコントロールを行っており、これらのバラン
スが崩れる事によりがん化を導くと考えられている。乳がんの中でも 25-35%に ErbB2 の過剰発現が認めら
れ、最近では消化器がん、特に胃がんでもその傾向が認められている。本論文では、人工リガンドを結合さ
せると細胞表面上に存在する ErbB2 の細胞内移行が細胞種に依存しており、これがカベオリンの有無による
違いにあることから、現在がん治療に使用されているモノクローナル抗体トラスツマブによっても同様のこ
とが起こる事を検証した。トラスツマブによる制がん効果は、抗原を認識した抗体を標的としてマクロファ
ージが異物を貪食する作用（抗体依存性細胞傷害作用）と考えられている。ヒト末梢血由来マクロファージ
により、トラスツマブに認識された ErbB2 過剰発現細胞 SKBR3 はカベオリンを欠いているため ErbB2 の細
胞内移行が起こらず、マクロファージによる細胞傷害のため増殖が抑制されるのに対し、カベオリン遺伝子
を導入してカベオリンを発現するようになった SKBR3 細胞はトラスツマブに認識されても細胞内に移行す
るため抗体依存性細胞傷害作用が低減され細胞増殖が維持されることが分かった。これはカベオリンを有す
る別の ErbB2 の過剰発現細胞 SKOV3 でも同程度であり、カベオリンの有無がトラスツマブに対する有効性
の指標になることを世界で初めて明らかにした。ErbB2 の過剰発現型乳がん患者の 3 割がトラスツマブに耐
性とされているが、このメカニズムについては種々議論されているところである。今回の発見がトラスツマ
ブによる治療方法をさらに有効にするとともに、ErbB2 の分子標的治療をより改善する方向性を示した事は
有望であると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。