

イヌ乳腺腫瘍における
受容体型 Tumor endothelial marker 8 (TEM8RT) の発現と
腫瘍細胞の分化に対する作用に関する研究
(Receptor type tumor endothelial marker 8 (TEM8RT) expression and its roles in
cellular differentiation in canine mammary gland tumors)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

獣医学専攻博士課程平成 31 年入学

荒 木 真 美

(指導教授又は指導教員：横須賀 誠)

イヌ乳腺癌 (CMGCs) において、腫瘍細胞の分化状態は腫瘍の生物学的動態や臨床成績に関連していると考えられているが、腫瘍細胞の分化を制御しているメカニズムについては不明な点が多い。受容体型 Tumour endothelial marker 8 (TEM8RT) とそのリガンドであるエンドトロフィン (ETP) は、乳腺癌の stem cells を維持することによって、腫瘍細胞の分化を制御していることが明らかとなっている。しかしながら、TEM8RT や ETP を発現する乳腺腫瘍細胞の性状や、各分化段階の乳腺管腔上皮細胞様の腫瘍細胞における機能はわかっていない。本研究では、CMGCs において、TEM8RT や ETP を発現する腫瘍細胞の性状と、管腔上皮系細胞様腫瘍細胞の分化に対する TEM8RT の役割を明らかにすることを目的とする。139 例の CMGCs において、TEM8RT と ETP の前駆体である COL6a3 は、CK19+/CK5+あるいはCK19+/CD49f+の管腔上皮前駆細胞様の腫瘍細胞に有意に発現することを明らかにした。さらに TEM8RT と COL6a3 は組織学的に低悪性度の腫瘍に有意に共発現しており、TEM8RT と ETP によるオートクラインあるいはパラクラインシグナリングが腫瘍の低悪性度と関連している可能性が示唆された。また、TEM8RT 遺伝子ノックダウンを行った stem/bipotent progenitor 様および管腔上皮前駆細胞様のイヌ乳腺癌細胞株において管腔上皮細胞の分化調節因子の発現を検索した結果、TEM8RT は stem/bipotent progenitor 様腫瘍細胞では管腔上皮前駆細胞様腫瘍細胞への分化を促進し、管腔上皮前駆細胞様腫瘍細胞では管腔上皮前駆細胞様の形質を維持することが示唆された。さらに、TEM8RT 遺伝子ノックダウンと TEM8RT 遺伝子過剰発現を施した stem/bipotent progenitor 様および管腔上皮前駆細胞様腫瘍細胞におけるシスプラチンの抗腫瘍作用を検索した結果、TEM8RT は stem/bipotent progenitor 様腫瘍細胞のシスプラチンの感受性を低下させることが示唆された。以上の結果、CMGCs においては、TEM8RT は管腔上皮前駆細胞様の形質の発現を促進あるいは保持することによって、低悪性度の腫瘍細胞を維持している可能性が示唆された。

Receptor type tumor endothelial marker 8 (TEM8RT) expression and its roles in
cellular differentiation in canine mammary gland tumors

Abstract

Mami Araki

Graduate School of Veterinary Medicine and Life Science

Nippon Veterinary and Life Science University