

氏 名	増 田 紘 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4474 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目	Functional interaction of fibroblast growth factor-8, bone morphogenetic protein and estrogen receptor in breast cancer cell proliferation (乳癌細胞増殖における FGF-8・BMP および Estrogen 受容体の機能連関)
-------------	--

論 文 審 査 委 員	教授 平松 祐司 教授 柳井 広之 准教授 阪口 政清
-------------	-----------------------------

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

FGF は様々な組織における形態形成・組織修復・代謝調節など多機能を有する。近年、乳癌細胞において FGF-8 およびその受容体の発現による細胞増殖反応への関与が報告された。また estrogen は乳癌の重要な risk factor であるが、ER-BMP シグナル間には crosstalk も存在する。FGF は BMP 分子と拮抗的あるいは協調的に細胞増殖・分化を制御することから、ER を発現するヒト乳癌細胞株 MCF-7 を用いて、estrogen による細胞増殖に対する FGF-8 の影響と BMP の関与について検討した。

MCF-7 細胞には、ER α/β ・FGF-R・BMP-R の発現を認め、FGF-8 反応性に FGF-R のリン酸化を認めた。estrogen は濃度反応性に MCF-7 の細胞増殖を促したが、FGF-8 の処理下では estrogen による増殖反応が増幅され、一方 estrogen は FGF-8 による FGF-R リン酸化を増強した。FGF-8 は ER α/β と aromatase の発現を増加した。また FGF-8 は MAPK および AKT シグナルを活性化したが、これらは estrogen の存在下で増強された。FGF-8 は MCF-7 に発現する BMP-II 型受容体の発現を抑制し、Smad 経路の抑制因子である Smad6/7 の発現を増強して Smad1/5/8 経路を抑制することで、増殖抑制的に機能する BMP 活性に拮抗した。

FGF-8 は ER/aromatase による estrogenic activity の増加と BMP による増殖抑制作用の減弱を介して、estrogen による乳癌細胞の増殖を活性化する可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

乳癌の 75% にはエストロゲン (E) が関与しているが、本研究は乳癌細胞に強発現している FGF-8 とエストロゲン受容体、BMP の機能連関について研究したものである。

本研究では、乳癌の MCF-7 細胞には、ER α/β 、FGF-R、BMP-R の発現を認め、FGF-8 反応性に FGF-R のリン酸化を認めている。E は濃度依存性に MCF-7 の増殖を促し、FGF-8 はそれを増強した。一方、E は FGF-8 による FGF-R リン酸化を増強した。FGF-8 は MAPK および AKT シグナルを活性化し、これは E 存在下で増強した。さらに、FGF-8 は BMP-II 受容体を抑制し、増殖抑制的に機能する BMP 活性に拮抗することも示している。

以上のことより、FGF-8 は ER/aromatase によるエストロゲン活性の増加と BMP による増殖抑制の減弱を介して、E による乳癌細胞増殖を活性化する可能性を示している。本研究は乳癌増殖機序の解明に寄与するだけでなく、新しい乳癌治療法開発にも通じる研究であり意義があると考えられる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。