

乳腺腫瘍における

Tumor endothelial marker 8 発現解析と

Endotrophin が腫瘍細胞に与える影響

(The expression of tumor endothelial marker 8 in mammary gland tumor, and
the effects of endotrophin on neoplastic cells)

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 28 年入学

野 口 隼 矢

(指導教員; 横須賀 誠)

Tumor endothelial marker 8 (TEM8) は腫瘍血管内皮に高度に発現し、腫瘍内の血管新生を促進することで腫瘍の増大に関与していると考えられている。本研究では、イヌ乳腺腫瘍細胞における TEM8 発現とその意義を明らかにするために、正常組織における TEM8 の局在および発現している isoforms のタイプ、乳腺の成熟過程における TEM8 発現の変化、イヌ乳腺腫瘍症例およびイヌ乳癌細胞株における TEM8 発現腫瘍細胞の形質を解析した。さらに、TEM8 のリガンド Endotrophin (ETP) が乳癌細胞に与える影響を調査した。乳腺の成熟過程において、TEM8 は管腔構造の発達に伴って乳腺上皮細胞での発現が増加し、luminal 細胞への分化を誘導する Notch-1 および管腔構造形成を促進する c-MET の発現と関連性を示した。また、イヌ乳腺腫瘍において、TEM8 発現は luminal 様腫瘍細胞 (CK19/p63/ α SMA; +/+/-) で有意に認められ、basal 様腫瘍細胞 (CK19/p63/ α SMA; -/+/-) では認められなかった。TEM8 陽性腫瘍細胞の多くは管腔構造を形成し、Notch-1 および c-MET の発現と関連性を示したことから、TEM8 発現は luminal 細胞への分化と管腔形成に関与することが示唆された。また、TEM8 陽性腫瘍細胞は ETP の供給源である VI 型コラーゲン $\alpha 3$ の C5-domain を発現していた。さらに、ETP 刺激によって、イヌ乳腺腫瘍細胞株は細胞増殖能と運動活性の有意な増加、*CD44* と *CD49b* mRNA 発現の有意な増加、*EpCAM* と *CD133* mRNA 発現の有意な減少を示した。このことから ETP/TEM8 シグナリングは、乳癌幹細胞から luminal 前駆細胞への分化を誘導し、成熟 luminal 細胞への分化を抑制することで、イヌ乳腺腫瘍細胞を高度な増殖能を持つ luminal 前駆細胞の分化段階に維持している可能性が示唆された。本研究の結果から、イヌ乳腺腫瘍細胞において、TEM8 は腫瘍細胞の動態に関連する病理組織学的特徴の発現に関与していることが示唆され、TEM8 の発現は、乳腺腫瘍症例の臨床学的、生物学的な特徴を推察する上で重要な指標になり得るものと考えられた。