

ヒト固形癌におけるc-erbB-2およびEGFRのシグナル伝達系の解析

著者	大井 章史
著者別表示	Oi Akishi
雑誌名	平成18(2006)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2005-2006
ページ	4p.
発行年	2007-04-01
URL	http://doi.org/10.24517/00034731



様式 C-18

研究成果報告書

ヒト固形癌における c-erbB-2 および EGFR の シグナル伝達系の解析

17590298

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究結果報告書

金沢大学附属図書館



1300-04220-6

平成19年4月

研究代表者 大井章史

金沢大学・大学院医学研究科・教授

著者 寄贈

<はしがき>

受容体型チロシンキナーゼに対する分子標的療法が注目を浴びている。先鞭をきったのは ERBB2 蛋白に対するヒト化モノクローナル抗体、trastuzumab (Herceptin) による乳癌の治療であった。原理は、乳癌の 20 - 30% では ERBB2 遺伝子の増幅があり、これによって細胞膜上で過剰発現をおこしていることと、この過剰発現した受容体が細胞の癌化に重要な役割を果たしていることを利用したものである。

Epidermal growth factor receptor (EGFR) は ERBB2 と同様に 1 型受容体型チロシンキナーゼに属し、遺伝子増幅によって細胞膜上での蛋白の過剰発現がおこっていることが知られている。Trastuzumab と同様 EGFR に対するヒト化モノクローナル抗体、cetuximab (Erbix) が開発され、さらに EGFR に特異的な小分子のキナーゼ活性抑制剤 gefitinib (Iressa) や erlotinib (Tarceva) が開発された。

臨床的に gefitinib は従来の化学療法に抵抗性の肺癌の 10 - 20% に治療効果があることが明らかになった。興味深いことに治療効果のみられた肺癌の多くは EGFR 遺伝子のキナーゼ領域に点突然変異のみられた肺癌であって、EGFR 遺伝子の増幅とは相関が無いという報告が多い。

我々は EGFR 遺伝子の増幅や点突然変異が、EGFR 受容体の下流の 3 つの重要なシグナル伝達系、signal transducer and activator of transcription, phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt and Ras/Raf/extracellular signal-regulated kinase1/2 の活性化とどのような関わりがあるかを検索した。

研究組織

- 研究代表者： 大井 章史 (金沢大学大学院医学系研究科教授)
- 研究分担者： 土橋 洋 (自治医科大学大宮医療センター助教授)
- 研究分担者： 西川 圭一 (山梨大学大学院医学工学総合研究部講師)
- 研究分担者： 飯野 弥 (山梨大学大学院医学工学総合研究部講師)

交付決定額 (配分額)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	2,500 千円	0	2,500 千円
平成 18 年度	1,200 千円	0	1,200 千円
総計	3,700 千円	0	3,700 千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Suzuki S, Igarashi S, Hanawa M, Matsubara H, Ooi A, Dobashi Y.
Diversity of epidermal growth factor receptor-mediated activation of downstream molecules in human lung carcinomas. *Mod Pathol*, 19:986-998, 2006
2. Dobashi Y, Watanabe H, Matsubara M, Yanagawa T, Raz A, Shimamiya T, A Ooi.
Autocrine motility factor/glucose-6-phosphate isomerase is a possible predictor of metastasis in bone and soft tissue tumours. *J Pathol* 208: 44-53, 2006.
3. Kanta YS, Yamane T, Dobashi Y, Mitsui F, Kono K, Ooi A.
Topoisomerase II α gene amplification in gastric carcinomas: correlation with the HER2 gene. An immunohistochemical, immunoblotting and multicolor fluorescence *in situ* hybridization study. *Hum Pathol* 37:1333-1343, 2006
4. Dobashi Y, Watanabe H, Sato Y, Hirashima S, Yanagawa T, Matsubara H, Ooi A.
Differential expression and pathological significance of autocrine motility factor/glucose-6-phosphate isomerase expression in human lung carcinomas. *J Pathol*. 210:431-440, 2006.
5. Dobashi Y, Suzuki S, Igarashi S, Sugawara H, Ooi A.
Involvement of epidermal growth factor receptor and downstream molecules in bone and soft tissue tumors. *Hum Pathol* accepted and in press. 2007

(2) 口頭発表

1. 大井章史、鈴木潮人、土橋洋
食道扁平上皮癌における EGFR 蛋白過剰発現と遺伝子増幅の検討：第 94 回日本病理学会総会、横浜、平成 17 年 4 月 14 日
2. 土橋洋、鈴木潮人、山根徹、大井章史
間葉系腫瘍における autocrine motility factor 発現様式とその多様性の機序：第 94 回日本病理学会総会、横浜、平成 17 年 4 月 14 日
3. 山根徹、中澤久美子、土橋洋、大井章史
Glioblastoma における EGFR 遺伝子と蛋白発現の heterogeneity について：第 94 回日本病理学会総会、横浜、平成 17 年 4 月 16 日
4. 大井章史、土橋洋、三井文彦、井本逸勢、稲澤譲治、河野浩二、藤井秀樹
胃癌における c-myc の c-erbB-2,あるいは EGFR との同時遺伝子増殖について：第 65 回日本癌学会学術総会、横浜、平成 18 年 9 月 28 日
5. 大井章史、山根徹、土橋洋
胃癌におけるポイソメラーゼ II α 遺伝子の HER2 遺伝子と関連した増幅：第 95 回日本病理学会総会、東京、平成 18 年 4 月 30 日

6. 大井章史、土橋洋

Non-incident al co-amplification of MYC and ERBB2, and MYC and EGFR in gastric adenocarcinomas. : 第96回日本病理学会総会、大阪、平成19年3月13日