

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 中村 裕

本研究は、外科的に切除された肺腺癌 130 例を対象として、最近開発された活性化 Met を認識する抗体を用いた免疫組織化学的検討により、活性化 Met を発現する症例の臨床病理学的特徴を明らかにし、次に肺腺癌細胞株を用いて Met 活性化のメカニズムについての知見を得ることを目的としたものであり、下記の結果を得ている。

1. 東大病院で 1999 年から 2003 年にかけて外科的に切除された 130 例の原発性肺腺癌を対象として、Met、p-Met の発現を免疫組織染色を用いて検討した所、高分化乳頭状腺癌で有意に Met の活性化を認めた。また Met の局在は癌細胞の細胞質、細胞膜の basolateral に見られるのに対し、p-Met はさらに内腔側(apical)に局在する傾向があった。肺腺癌細胞株 17 種類を用いて、Met、p-Met の局在を確認したところ、Met は細胞質内全体、細胞境界に局在したが、p-Met は接着斑、細胞膜(葉状仮足、細胞接着面)、細胞質内に局在していた。
2. Met の活性化のメカニズムを、恒常的に p-Met を発現している肺腺癌細胞株 5 種 (H1648, H2009, L27, LC-2/ad, PC3 細胞)を用いて検討した。まず、HGF(ligand)の自己分泌による活性化について検討したところ、活性型 HGF を自己分泌しているのは H1648 細胞のみで、HGF 中和抗体の添加実験により Met の恒常的活性化は HGF の自己分泌に依らないことが確認された。次に、RTK の活性化の機序の一つといわれている細胞間接着、細胞基質間接着について検討した。カドヘリン中和抗体を用いて細胞間接着を阻害したが Met の発現、活性化に影響を及ぼさないが、細胞が基質に接着できないシャーレで細胞株を培養し足場を喪失させると、5 細胞中 3 細胞で Met の発現、5 細胞中全てで Met の活性化が減少した。これらのことから、Met の恒常的活性化は肺腺癌細胞株自身による HGF 自己分泌に依らず、細胞基質接着が重要であることが考

えられた。

3. **Met** の恒常的活性化の下流シグナルに関して、**K252a**(**Met** 阻害剤)を用いて検討した。その結果、**Met** が恒常的に活性化している **L27** 細胞、**PC3** 細胞において、**p-Met** の減少に伴って、**STAT3** の発現が減少することが確認された。**Met** の恒常的活性化は、**STAT3** の活性化を誘導している可能性が考えられた。

以上、本論文は、肺腺癌において **Met** の活性化は高分化乳頭癌で有意に高頻度に見られ、肺腺癌細胞株における **Met** の活性化に重要なのは **Met** の過剰発現とリガンド非依存性の活性化機構であることを明らかにした。本研究は **Met** を分子標的とした治療の展望において、重要な示唆を与えるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。