

NOTCH4 Is a Potential Therapeutic Target for Triple-negative Breast Cancer

永松, 伊織

<https://hdl.handle.net/2324/1441110>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：永松 伊織

論文題名：NOTCH4 Is a Potential Therapeutic Target for Triple-negative Breast Cancer

(NOTCH4 はトリプルネガティブ乳癌の治療標的である)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

トリプルネガティブ乳癌(TNBC)は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、ヒト上皮成長因子(HER2)受容体などの治療標的がないため、化学療法以外の有効な治療法が確立されておらず、その予後は不良である。従って、TNBC に対する新しい有効な治療法の開発が必要である。我々は TNBC と非 TNBC の生物学的特性を解析する過程で、TNBC 細胞株の浸潤能は極めて高く、TNBC 細胞株に NOTCH4 受容体が強く発現していることを確認した。本論文では、NOTCH4 が TNBC に対する新規治療標的となり得るかを検討した。2 種類の TNBC 細胞株(MDA-MB-231 及び Hs578T)を用い、NOTCH4 抑制系では NOTCH4 siRNA を、NOTCH4 導入系では NOTCH4 plasmid を使用した。マウスは 5 週齢メスの重症複合免疫不全(SCID)マウスを用いた。また、九州大学臨床・腫瘍外科で手術的に切除された組織標本(TNBC;21 例及び非 TNBC;46 例)を用いて NOTCH4 の免疫組織化学染色を行った。TNBC 細胞株では、NOTCH4 を抑制すると、増殖、浸潤が有意に低下し、また NOTCH4 を導入すると増殖、浸潤が有意に増加した。マウス異種移植モデルでは NOTCH4 抑制により腫瘍体積、腫瘍形成能が有意に低下した。また手術摘出組織を用いた免疫組織化学染色では TNBC において非 TNBC と比較し、NOTCH4 の核内移行率が有意に高かった。我々の結果より、NOTCH4 は TNBC における増殖、浸潤に関与しており、NOTCH4 が TNBC の新規治療標的となり得ることが示唆された。