

Spontaneous regression of lung metastasis in the absence of tumor necrosis factor receptor p55

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15924

学位授与番号	甲第 1687 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	富 田 剛 治
学位論文題目	SPONTANEOUS REGRESSION OF LUNG METASTASIS IN THE ABSENCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR P55 (腫瘍壊死因子受容体 p 5 5 欠損マウスにおける肺転移巣の自然退縮について)
論文審査委員	主 査 教 授 源 利 成 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 佐 藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

【目的】腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor (TNF)- α) は内毒素によって誘導され、腫瘍壊死や炎症反応の制御など多彩な作用を示すサイトカインである。TNF- α 受容体 (TNF-R) には多様な細胞に発現する TNF-Rp55 (分子量 55 kD) と、主に血球系細胞に発現する TNF-Rp75 (分子量 75 kD) が知られている。本研究では癌の血行性転移形成におよぼす TNF-Rp55 の役割を明らかにするために、TNF-Rp55 欠損マウスにおける肺転移形成過程の形態学的ならびに分子病態学的特性を解析した。

【方法】マウス腎癌細胞株 Renca を BALB/c 野生型 (WT) および同系マウスに戻し交配した TNF-Rp55 欠損 (KO) マウスの尾静脈より接種後、経時的に肺重量と肺表面の肉眼的転移巣の数を測定した。マウスに形成された肺病巣の組織学的所見 (HE 染色)、腫瘍血管密度 (抗 CD31 抗体を用いた免疫組織染色)、腫瘍細胞のアポトーシス (TUNEL 法) および半定量的 RT-PCR 法による TNF- α , TNF- β , vascular endothelial cell growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), hepatocyte growth factor (HGF), VEGF 受容体の mRNA 発現を比較解析した。【結果】1) WT, KO マウスの全個体に癌細胞接種後 1 週間で顕微鏡的肺転移巣が、2 週間で肉眼的肺転移が形成され、転移病巣数や肺重量は経時的に増加した。2) いずれのマウスにおいても癌細胞接種後 21 日目まで肺転移巣は同程度に増生した。21 日以降も WT マウスの肺転移巣と肺重量は増加・増大し続け、24 日目までに半数そして 26 日目までに全個体が死亡した。一方、KO マウスでは 21 日目から 26 日目にかけて肺転移巣の自然退縮と肺重量の減少が観察され、26 日目まで全個体が生存した。3) 癌細胞接種 21 日目以降、WT マウスに比べて KO マウスの肺転移巣における腫瘍細胞のアポトーシス頻度は有意に増加し、腫瘍内血管密度は減少した。4) いずれのマウスにおいても癌細胞接種後、肺組織における TNF- α の発現は経時的に増強した。一方、TNF- α 標的増殖因子のうち HGF の発現のみが WT に比べて KO マウスの肺組織において有意に低下した。【結論】これらの結果から、TNF-Rp55 を介するシグナルが HGF 発現誘導とそれに伴う腫瘍血管新生の促進により癌肺転移形成の後期過程に関与していることが示唆された。そして、TNF-Rp55 を介する経路を持続的に阻害することにより肉眼的転移巣が認められた時点においても、その増殖を抑制することが可能であることも示唆された。

本研究は癌の血行性転移形成過程における TNF- α およびその受容体の役割を明らかにし、それに基づく転移制御法開発への貢献が期待されるものであり、学位授与に相応しい成果であると判定された。