

Modulation of cell growth and matrix metalloproteinase-2 activation of oral squamous cell carcinoma as a function of culture condition with type 1 collagen

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/2297/15812

学位授与番号	甲第 1588 号		
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日		
氏 名	金 泉 秀 典		
学位論文題目	Modulation of Cell Growth and Matrix Metalloproteinase-2 Activation of Oral Squamous Cell Carcinoma as a Function of Culture Condition with Type I (口腔扁平上皮癌細胞 MMP-2 活性の I 型コラーゲンをを用いた培養環境による変化)		
論文審査委員	主 査	教 授	磨 伊 正 義
	副 査	教 授	山 本 悦 秀
		教 授	向 田 直 史
		教 授	山 本 健 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

頭頸部癌は局所浸潤能が高いこと、領域リンパ節転移能が高いことが知られている。マトリックスメタロプロテアーゼ (MP) -2 はこれらの性質に深く関与する因子として知られている。しかしながら *in vitro* では細胞の浸潤管能を評価するための適正なモデルは、まだ確立されていない。今回、二種類の頭頸部癌由来細胞を用い三種の条件 (プラスチック単層培養、I 型コラーゲンゲル 2 次元培養、I 型コラーゲンゲル 3 次元培養) で培養を行い、*in vitro* において頭頸部癌由来細胞の浸潤管能を評価し、適正な実験モデルの確立を検討した。細胞外器質分解能はゼラチンザイモグラフィにて評価し、形態学的な浸潤管能の評価も行った。最終的には MP 活性制御を目的とした薬剤のモニターリングなどの細胞機能評価に最も適した培養環境を確立することを目的としている。得られた結果は次のように要約される。

1. MMP-2 の活性化は I 型コラーゲンの有無のみではなくその培養条件によっても変化した。細胞の種類によらず強い活性化が認められたのは 3 次元培養のみであった。2. ゼラチンザイモグラフィにおいて、マリマスタット (BB2516) は I 型コラーゲンによる MMP-2 の活性化を細胞の種類や培養条件に関係なく抑制した。3. Colony foaming assay において、BB2516 は MMP-2 の活性化のみならず形態学的に判定した浸潤管能を抑制した。4. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 では MMP-2 活性化に対して全く抑制効果は認められなかったが TIMP-2 では量依存的に抑制効果が認められた。5. MMP-2 の活性化と細胞の浸潤性の発育とは相関が認められた。6. 種々の MMP インヒビターによる結果からこれらの現象は MMP の中でも MT1-MMP を介した経路に依存していると考えられた。MMP-2 はそれ自身には I 型コラーゲン分解活性がないので今回モニターした MMP-2 の活性化は I 型コラーゲン分解活性をもつ MT1-MMP 活性を 2 次的に反映したものであると考えられた。

このように細胞の浸潤管能を反映した MMP-2 の活性は細胞の種類に関わらず総じて 3 次元コラーゲンゲル培養でもっとも強く誘導された。以上本研究が評価が困難である MT1-MMP の I 型コラーゲン分解活性を MMP-2 活性化を指標として容易にモニターできるシステムを確立した点で学術的に値する論文と評価された。