

活性型ランソプラゾール(AG-2000)の腹膜播種予防に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 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/2297/15430

学位授与番号	医博甲第1323号		
学位授与年月日	平成10年5月31日		
氏名	田島秀浩		
学位論文題目	活性型ランソプラゾール (AG-2000) の腹膜播種予防に関する実験的研究		
論文審査委員	主査	教授	三輪晃一
	副査	教授	渡邊洋宇
		教授	磨伊正義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

癌細胞の接着に重要なインテグリンβ鎖にはシステイン残基に富む繰り返し配列部（システイン リッチ リピート）が存在する。この部はβ鎖の三次元構造を保ちその機能と密接な関係にある。システインにはスルフヒドリル（sulfhydryl, SH）基が含まれており、癌細胞にSH基と特異的に結合するSH試薬を反応させるとβ鎖の三次元構造が崩れて、細胞外マトリックスへの接着能が低下する可能性が推察される。そこで本研究では癌細胞膜に発現するインテグリンβ鎖のシステイン リッチ リピートを標的としたSH試薬による癌細胞の接着阻害効果を検討した。

【材料と方法】癌細胞株には、癌性腹水由来のAsPC-1を用い、SH試薬は、細胞膜表面のSH基のみと結合する活性型ランソプラゾール (AG-2000) を用いた。(実験1) AsPC-1細胞でのβ鎖の発現をフローサイトメトリーを用いて検索した。(実験2) アイソトープ標識したAG-2000と癌細胞との結合能を他のSH試薬で結合を競合阻害させた場合と比較した。(実験3) 遊離したAsPC-1細胞をAG-2000と1時間反応させ、インテグリンの代表的リガンドであるラミニン、フィブロネクチンおよびIV型コラーゲンへの細胞接着率を測定した。(実験4) 各細胞外マトリックス構成蛋白に既に接着した状態の細胞にAG-2000を1時間反応させ、経日的に細胞接着率の測定と細胞形態の観察を行った。(実験5) 癌細胞をAG-2000で1時間処理した後ヌードマウスに腹腔内投与し、腹膜播種形成の有無とその程度を非処理の細胞を投与したコントロール群と比較した。

【成績】実験1, 2よりAsPC-1細胞におけるβ鎖の発現とAG-2000のSH基に対する選択的な結合が確認された。実験3にて各細胞外マトリックス構成蛋白に対する癌細胞の接着はAG-2000濃度依存性に抑制された。実験4にて各細胞外マトリックス構成蛋白に接着した細胞にはいずれのAG-2000濃度でも48時間までは接着細胞数の差および形態学的変化はみられなかったが、500μM以上の濃度では72時間以降アポトーシスを示す遊離細胞が多く観察された。実験5にてコントロール群が高度の腹膜播種病変を生じて全例癌死したのに対し、AG-2000処理群では播種病変を認めたのは30%で、播種病変数も有意に少なかった。

【結語】以上の成績より、AG-2000はAsPC-1細胞の細胞外マトリックスへの接着を強く阻害し、消化器癌の腹膜播種予防薬として臨床応用できる可能性が示唆された。