

ヒト線維肉腫細胞(HT-1080)の肺転移に及ぼすウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベーターおよびプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1の影響

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: 勝尾, 信一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15324

学位授与番号	医博乙第1326号		
学位授与年月日	平成7年1月18日		
氏名	勝尾 信一		
学位論文題目	ヒト線維肉腫細胞 (HT-1080) の肺転移に及ぼすウロキナーゼタイププラス ミノゲンアクチベーターおよびプラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1の影響		
論文審査委員	主査	教授	富田 勝郎
	副査	教授	渡邊 洋宇
		教授	中西 功夫
		教授	松田 保

内容の要旨及び審査の結果の要旨

腫瘍細胞をヌードマウスの尾静脈内に投与して得られる血行性肺転移において、組織線溶系の及ぼす影響について実験検討した。

腫瘍細胞はヒト線維肉腫細胞株HT-1080と、HT-1080をFidlerの方法で選択して得られたHP-4を使用した。腫瘍細胞投与後の肺転移を測定すると、HT-1080細胞は60.0個、HP-4細胞は228.0個と有意に多く、また腫瘍細胞投与後の肺内腫瘍細胞数を経時的に測定すると、投与後12時間まではHT-1080細胞の方が多かったが24時間以降はHP-4細胞の方が多い値を示した。組織学的には両細胞とも投与後24時間ではまだ血管内に留まっており、PAI-1の免疫染色では、血管内皮細胞に陽性反応が出現し、その数はHP-4細胞の方に多く出現した。また両細胞から産生されるPAI-1を測定するとHP-4細胞の方に高い値を示した。腫瘍細胞投与後に組織線溶系の各薬剤を投与すると、HT-1080細胞投与後の肺転移数はuPAで116.3%、抗uPA抗体で140.1%、PAI-1で112.4%、抗PAI-1抗体で93.9%となり、肺内腫瘍細胞数はuPAで24、48時間後に減少したが72時間では増減なく、PAI-1と抗PAI-1抗体では24時間で減少したが48、72時間では増減は示さなかった。HP-4細胞投与後の肺転移数はuPAで160.0%、抗uPA抗体で246.8%、PAI-1で160.1%、抗PAI-1抗体で60.9%となり、肺内腫瘍細胞数はuPAと抗PAI-1抗体で24時間から72時間のすべての時間で減少し、PAI-1ではすべての時間で増加した。

以上の結果より、HT-1080細胞とHP-4細胞の肺転移機能の差は肺内血管着床能力の差にあると考えられ、肺転移能とPAI-1との相関が示唆された。さらにuPAは組織線溶系を亢進させ腫瘍細胞が肺内血管に着床することを阻害するが、一旦着床した腫瘍細胞に対してはその浸潤能を亢進させ、最終的に肺転移を増強しているものと考えられた。しかし抗uPA抗体は浸潤能の抑制以上に着床阻害の抑制に働いていると考えられた。一方PAI-1は組織線溶系を抑制することにより腫瘍細胞の肺内血管への着床を促進させると共に、血管内皮細胞内のPAI-1を増加させ腫瘍細胞と接着しやすい状態にすることにより、肺転移を促進していると考えられた。また抗PAI-1抗体は肺転移形成における肺内血管への着床という過程を阻害することにより肺転移を抑制していると考えられた。

本研究は、肺転移と組織線溶系の関係を明らかにし、肺転移形成のメカニズムの解明と共に臨床における肺転移抑制に大きく寄与する労作と評価された。