

85 卵巣癌の浸潤・転移におけるプロテアーゼの役割 —臨床検体を用いた解析—

横浜市立大学、同第2病理*, 同木原生物学研究所
細胞生物学部門**
宮城悦子、平原史樹、仲沢経夫、小野瀬亮、
五来逸雄、長嶋洋治*, 安光英太郎**, 水口弘司

【目的】我々は、婦人科悪性腫瘍由来ヒト培養細胞の解析から、悪性度とプロテアーゼの分泌増加との間に強い関連性がみられることを見出した。今回さらに、*in vivo*における卵巣癌の浸潤・転移機構を解明するため、ヒト良性及び悪性卵巣腫瘍の囊胞液を用いてプロテアーゼを解析した。

【方法】手術時採取した良性卵巣腫瘍(6検体)、及び悪性卵巣腫瘍(4検体)の囊胞液を試料とした。試料中のプロテアーゼ活性を比較するために、ゼラチン含有するSDS電気泳動法であるゼラチンザイモグラフィを行なった。さらに、この系に各種阻害剤を加え、検出された各々の活性をメタロプロテアーゼ、及びセリンプロテアーゼに分類した。また、これらのプロテアーゼを免疫学的に同定するために、特異的抗体を用いたイムノブロット法も行なった。

【成績】ヒト悪性卵巣腫瘍由来の囊胞液には、良性に比べて著しく高いメタロプロテアーゼ(64及び92kDaゼラチナーゼ)活性が存在した。この中で、特に高い92kDaゼラチナーゼ活性が検出された卵巣癌の症例は、極めて急速な病巣進展により初回手術後早期に癌死に至った。また、悪性腫瘍では4例すべてに検出され良性腫瘍では1例にのみ検出された90kDa付近のセリンプロテアーゼは、イムノブロット法によりプラスミノゲンであることが判明した。

【結論】臨床検体を用いた解析から、卵巣腫瘍の浸潤・転移とメタロプロテアーゼ(64及び92kDaゼラチナーゼ)及びセリンプロテアーゼ(プラスミノゲン)の活性亢進との間に強い関連性が見出され、細胞外マトリックス破壊に関与するこれらの酵素が、悪性度の指標となりうることを示唆された。

86 婦人科悪性腫瘍培養細胞における接着分子の発現に関する基礎的検討

大阪医大
鶴長建充、岡本吉明、山田隆司、清木康雄、
岩井恵美、植田政嗣、植木 実、杉本 修

【目的】悪性細胞の浸潤や転移のプロセスには、接着分子が深く関与すると考えられる。本研究では、婦人科由来培養細胞を用い、接着分子の発現が正常細胞と悪性細胞、また由来組織別に如何なる相違点を有するかについて基礎的に検討した。

【方法】培養細胞は、正常細胞として扁平上皮(NHEK)、内臓腺上皮(NEM)、内臓間質(NEMS)、線維芽細胞(WI-38)を、悪性細胞として、頸部扁平上皮癌(OMC-1, SKGⅢb)、内臓腺癌(OMC-2)、卵巣粘液性腺癌(OMC-3)、頸部腺癌(OMC-4)、内臓間質肉腫(OMC-6)、内臓癌肉腫(OMC-7)を用いた。接着分子は、同種細胞間のE-Cadherin(Ecd)、異種細胞間のICAM-1, LFA-1, ELAM-1, また細胞外 matrix(ECM)とのFibronectin receptor(Fn-R), Vetronection receptor(Vt-R), Integrin familyの β 1鎖およびCD44に着目し、各培養細胞における発現を蛍光抗体法により検討した。【成績】正常細胞では、全ての細胞でLFA-1, ELAM-1は陰性であった。また、他の接着分子は、間質系のEcdを除き全て陽性であった。悪性細胞では正常細胞と比べ、扁平および腺上皮系で細胞間接着分子のEcdの減弱と、ICAM-1の増強がみられた。LFA-1, ELAM-1の発現は、SKGⅢb, OMC-1, OMC-2で陽性であった。ECMとの接着に関しては、腺上皮系と間質系で β 1の減弱と、Fn-R, Vt-Rの増強がみられた。CD44は全ての細胞で陽性であった。【結論】正常細胞での接着分子の発現は、Ecdを除き由来組織における相違がなかった。一方、悪性細胞では、接着分子の発現態度が変化し、さらに各組織型において発現様式に相違がみられた。以上のことから、婦人科悪性腫瘍における接着分子の発現態度が、それぞれの転移浸潤機序に関わっている可能性が示唆された。