

297 新規転移抑制剤Urinary trypsin inhibitor の分子構造とその生物学的作用

浜松医大

小林 浩、鈴木麻理子、村山益生、定方久延、平嶋
泰之、篠原弘光、寺尾俊彦

【目的】 ヒト羊水、新生児尿はin vitroにおいて強い癌細胞の浸潤抑制作用を有し、この物質を精製、同定した結果urinary trypsin inhibitor (UTI)とアミノ酸配列が一致した。そこでUTI分子内の転移抑制に関与する部位とその浸潤、転移抑制の作用機序について検討した。さらに、癌細胞の膜にはUTI receptorが存在することも確認した。(方法) 使用した癌細胞はLewis lung carcinoma 3LLであり、in vitro浸潤能は人工基底膜Matrigelを敷いたmodified Boyden chamberを用い、filterの下面に浸潤した細胞をカウントした。また、in vivo転移抑制実験にはC57BL/6マウスを用い、3LLの皮下移植法および静注法にて検討した。UTIは尿より精製し、酵素による分解fragmentおよび合成peptidesを作成した。癌細胞に対するUTIの結合実験のためfluorescein isothiocyanate-conjugated UTIを作成し、flow cytometryにより解析した。さらにUTIの各domainを認識する抗体を作成し抑制実験に使用した。(結果) in vitro浸潤抑制実験の結果、UTIは濃度依存性に3LL癌細胞の浸潤を抑制した。各種UTI peptidesを用いた実験によりUTI分子内のC末端(domain II)のアミノ酸配列が癌細胞の浸潤抑制には最も大切であった。in vivo転移抑制実験では3LLの皮下移植法、静注法のいずれにおいても腫瘍移植直後からUTIを連日7日間皮下投与することにより3LLの肺転移は著明に抑制された。また、FITC-UTIは濃度および時間依存性に癌細胞表面に結合し、Kd値は約50Mであった。FITC-UTIの結合はdomain Iを認識するモノクローナル抗体により抑制され、またUTIの生物作用はdomain IIを認識するポリクローナル抗体により抑制された。(結論) UTIの転移抑制作用機序は以下のように考えられる。つまり、外因性に投与されたUTIはdomain Iを介して細胞に結合し、domain IIの有するplasmin抑制作用により癌細胞のproteolysisを抑制することにより癌の浸潤、転移を抑制する。

298 血管新生阻害剤(TNP-470)と抗癌剤併用による腫瘍増殖抑制効果に関する基礎的検討

愛知医大

塚田英文、澤口啓造、薮下廣光、黒木 妙、
野口昌良、中西正美

【目的】 血管新生は腫瘍増殖には不可欠であり、腫瘍に対する血管新生阻害は新しい治療法の可能性を示唆している。そこで血管新生阻害剤を抗癌剤に併用した場合の腫瘍増殖抑制効果を、In vivoにおいて基礎的に検討した。

【方法】 5週齢のC57 BL/6雌マウス皮下にマウス Lewis lung carcinoma細胞を 1×10^7 /body移植し、移植3日目より血管新生阻害剤TNP-470 (TNP: 30mg/kg)、adriamycin (ADM: 2.5mg/kg)、mitomycin C (MMC: 2mg/kg)を、単独もしくは併用で隔日に6回皮下投与した。腫瘍体積を(長径) \times (短径) $^2 \times 0.5$ にて算出し、無処置コントロール群(C群)、TNP単独群(T群)、ADM単独群(A群)、MMC単独群(M群)TNP・ADM併用群(T・A群)、TNP・MMC併用群(T・M群)の各々の腫瘍体積とその増殖率を比較検討した。

【成績】 1) 移植14日目の平均腫瘍体積はC群で 367.7mm^3 、T群で 150.2mm^3 、M群で 192.1mm^3 、T・M群で 102.3mm^3 であるのに対し、A群、T・A群では腫瘍形成を認めなかった。2) 移植14日目の平均腫瘍体積に対する各群の腫瘍増殖率を移植20日目、25日目で検討するとC群の448.8%、845.4%に比し、T群で412.3%、653.2%、M群で249.2%、325.8%と増殖抑制効果を、又、T・M群では73.9%、53.8%と縮小効果を認めた。なお、T・A群では移植25日目でも腫瘍形成を認めなかった。

【結論】 TNP-470は単独でも抗腫瘍効果を示すが、抗癌剤を併用することにより抗癌剤の抗腫瘍効果を著しく増強させた。以上より血管新生阻害剤を含めた新しいアプローチによる多剤併用療法の可能性が示された。