The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヒト腎癌細胞株（OUR-10）および正常ヒト腎細胞に対するDibutyryl Cyclic AMP, Theophylline, Isobutylmethylxanthineの効果
Author(s)	藤岡, 秀樹
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34884
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【39】

氏名・（本籍）	藤岡秀樹（ふじおかひでき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6583 号
学位授与の日付	昭和59年8月6日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	ヒト腎癌細胞株（OUR−10）および正常ヒト腎細胞に対するDibutyryl Cyclic AMP, Theophylline, Isobutylmethylxanthineの効果
論文審査委員	（主査）教授 園田 孝夫 （副査）教授 北村 旦 教授 森 武貞

論文内容の要旨

（目　的）

ヒト腎癌は，自然退縮の頻度が比較的高いことや，術後10年以上を経た再発が比較的多いことなど他の悪性腫瘍に較べ興味ある生物学的特徴を有している。さらに，同一腫瘍中で病理組織学的に異なる組織型が混在するにもかかわらず，生化学的性質は均一である症例も報告されており，その腫瘍としての表現型は場合により変化し得る可能性が示唆されている。本研究はこのような腎癌の生物学的特徴に注目し，これまでに白血病や他の固型癌に対し分化誘導作用の知られた数種の薬剤を用いることにより，肝癌の再分化誘導（良性転化）の可能性について検討することを目的とした。

（方法ならびに成績）

ヒト腎癌細胞株はすでに当教室で樹立されたOUR−10を用い，その対照として手術時に得られた正常腎皮質組織を培養系に移し，正常腎細胞（N.K.）として使用した。薬剤は，dibutyryl cyclic AMP(dBc AMP)およびtheophyllineをそれぞれ最終濃度1mMで，isobutylmethylxanthine(IBX)はdimethylsulfoxide（DMSO）に溶解しそれぞれ最終濃度1mM，1％（v／v）で使用し，同時に対照としてDMSO単剤についても検討した。

実験は，各薬剤を含む培養液中で細胞を48時間培養後，1）形態学的変化，2）細胞増殖および^{3}H-thymidine・^{14}C−leucineの細胞内取り込みに対する効果，生化学的変化〔3）cyclic nucleotides, 4）polyamine，5）lactate dehydrogenase（LDH），6）γ−glutamyl transpeptidase（γ−GTP)〕について検討し，以下の結果を得た。

1）形態学的観察では，OUR−10にのみdBc AMPおよびIBXにより細胞質の樹枝状突起が著明となり

特徴ある形態学的変化が認められた。

2）細胞増殖に対する各薬剤の効果は，N.K.およびOUR−10いずれも同様に，IBX・dBc AMP・theophyllineの順に強い増殖抑制効果が認められた。しかし，その効果はいずれもcytostaticで可逆的であった。isotope取り込みに対する効果も同様の傾向が認められた。

3）細胞内cyclic AMPは，N.K.ではdBc AMP投与時にのみ有意の増加を示し，OUR−10ではdBc AMPおよびIBXにより有意の増加が認められた。cyclic GMPは，N.K.ではdBc AMP により有意な増加が，OUR−10では逆に有意な減少が認められた。cyclic AMP／cyclic GMP比では，N.K.では dBc AMP・theophylline・DMSOにより，OUR−10ではdBc AMP・IBXにより有意の上昇が認められた。

4）細胞内polyamine濃度はdBc AMPとIBXの2剤について検討したが，dBc AMPにより N.K. では spermineの有意な増加とspermidine／spermine比の低下が認められ，OUR−10ではputrescine／spermidine比の上昇とspermidine／spermine比の低下が有意に認められた。IBXの効果は，N.K.ではputrescine とspermidineの減少とspermidine／spermine比の低下，OUR−10 では spermidine の減少と spermidine／spermine比の低下が有意に認められた。

5）N.K.・OUR−10いずれも各薬剤によるLDH活性の変化はなく，isozyme patternでは，N.K.においてtheophyllineとIBXにより若干の有意の変化が認められたが，OUR−10では不変であった。

6）γ−GTP の検討はdBc AMPについてのみなされたが，酵素活性はdBc AMP投与後N.K.では軽度の増加が認められ，OUR−10では不変であった。ディスク電気泳動におけるisozymeの変化では，N.K.では不変であったが，OUR−10ではN.K.とほぼ一致する易動度に変化した。

（総　　括）

dBc AMP・IBXによりOUR−10にのみ特徴ある形態学的変化が観察された。この変化の意味について，N.K.を対照とし，細胞増殖能や細胞内cyclic nucleotides・LDHについて検討したところではOUR−10の形態学的変化に伴うと考えられる特異的な変化は見い出し得なかった。細胞内polyamineについては，OUR−10においてdBc AMPおよびIBXによりspermidine／spermine比の低下やspermidineの減少が認められ，これは以前の正常腎および癌組織から得られた結果から判断すれば，悪性度の低下を示すものと考えられた。しかし，N.K.にも同様のpolyamineの変化が認められることから，in vitroの細胞に一般的に起った共通の変化とも考えられる。γ−GTPのisozyme patternでは，dBc AMPによりOUR−10に特異的なisozymeはN.K.とほぼ等しい易動度に変し，このmarkerからみれば，腎癌細胞の良性転化が示唆された。しかし，今回のmarkerだけの検討では十分とは言えず，今後はさらに正常腎細胞と癌細胞とを明確に区別し得るmarkerの発見と，それによる検討が必要である。なおこの時に留意すべき点は，in vitroでみられた癌細胞の変化が，癌細胞だけに特有なものかあるいはin vitroの細胞で一般的にみられる変化なのかを明らかにすることであり，この鑑別のためには本研究で示したようなnormal counterpartを用いた実験系が有用であり，また必要と考えられる。

論文の審査結果の要旨

ヒト腎癌細胞の再分化誘導の可能性について，正常腎皮質細胞をnormal controlとして，上記薬剤を用いて検討した。

Cyclic AMPおよびisobutylmethylxanthineにより腎癌細胞にのみ著明な細胞質の樹枝状突起が観察されたが，細胞増殖能，細胞内cyclic nucleotides, LDH, polyamine については特異な変化は認められなかった。γ-GTPのisozymeではcyclic AMPにより腎癌細胞の形質転化が示唆された。

以上の結果は，腎癌の良性転化への可能性を示すもので学位論文に価いする。