The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の発症機序に関する研究 : VX2癌細胞の高カルシウム血症誘発能とその自律性増殖能との関連
Author(s)	加藤, 逸郎
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36093
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

【1】

氏名・(本籍)	加藤逸郎（かとう いつろう）
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 8623 号
学位授与の日付	平成元年3月24日
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の発症機序に関する研究：VX_2癌細胞の高カルシウム血症誘発能とその自律性増殖能との関連**
論文審査委員	(主査) 教授 作田 正義 (副査) 教授 八木 俊雄　助教授 大嶋 隆　講師 加藤 幸夫

論文内容の要旨

口腔癌患者において，しばしば高カルシウム血症（高Ｃａ血症）を併発する症例が見られる。高Ｃａ血症患者では腹痛あるいは重篤な場合には昏睡などの症状を呈し，しかもその症状が癌末期症状と類似しているため，医師が予後を推測したり，あるいは治療方法を選択する場合に混乱を及ぼす。このように臨床上大きな問題となり得る高Ｃａ血症の発症機序に関しては未だ不明な点が多く残されているが，有力な考え方として腫瘍から産出される体液性因子による骨吸収の促進とその結果生じるＣａホメオスターシスの破綻が注目されている。本研究においては，強い高Ｃａ血症誘発能を有するVX_2癌を用いることにより，in vivo においては，1）VX_2担癌動物における高Ｃａ血症の進行様式の再検討，2）薬物による高Ｃａ血症の抑制の試み，in vitroにおいては，1）VX_2細胞が産出する体液性因子の同定，2）それらの因子の骨に対する影響の検討，さらに，3）VX_2癌によって誘発された高Ｃａ血症がVX_2細胞自身の増殖に及ぼす影響，4）その際に作働すると考えられる細胞内情報伝達シグナルについても検討を行なった。

〔方法および結果〕

VX_2腫瘍を移植された家兎，あるいはヌードマウスは，移植後3～5週に著明な高Ｃａ血症を呈した。さらに担癌動物の頭頂骨は破骨細胞により強く吸収されていた。しかし腫瘍細胞の骨への転移は認められなかった。ＰＧ合成阻害剤インドメサシン（ＩＮＤＯ）を腫瘍移植直後より投与し続けることにより高Ｃａ血症は強く抑制された。この結果より，VX_2細胞は体液性高Ｃａ血症誘発因子としてプロスタグランディン（ＰＧｓ）を産出していることが示唆された。さらに培養VX_2細胞はPGE_2，$PGF_2\alpha$および6-keto-$PGF_1\alpha$を合成していた。高Ｃａ血症の最も大きな原因の一つとして骨吸収の促進があげら

れている。そこでＶＸ$_2$細胞培養上清中の骨吸収活性の存在の有無について検討した。ＶＸ$_2$細胞は，ＰＧｓの中で骨吸収活性のもっとも高いＰＧＥ$_2$を産出し，同時にＰＧＥ$_2$以外にも骨吸収活性促進因子（ＢＲＦ）を産出していた。ＶＸ$_2$細胞によるＢＲＦの産出は，培地中のＣａ濃度の増加に比例して促進された。ＩＮＤＯはＢＲＦの産出には影響を及ぼさなかった。部分精製によりこのＢＲＦは分子量２万前後の高分子であると推定された。また，ＢＲＦは骨吸収活性以外にもアデニレートサイクレースを促進する活性を有していた。ＢＲＦのこの活性は，ＩＮＤＯの影響を受けなかったが，副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）拮抗薬によりその活性は弱められた。またＢＲＦには，骨吸収を促進することが最近明らかにされた腫瘍壊死因子，インターロイキン１，あるいはトランスフォーミング増殖因子活性は認めなかった。したがってＶＸ$_2$細胞が産出するＢＲＦはＰＴＨ関連蛋白（ＰＴＨｒＰ）様物質であると想像される。

ＶＸ$_2$癌を移植された動物において，ＩＮＤＯは腫瘍の増大を抑制した。同様に培養ＶＸ$_2$細胞にＩＮＤＯを添加した場合もその増殖は著明に阻害された。一方，ＰＧＥ$_2$および合成ＰＴＨｒＰは有意に増殖を促進した。ＰＧＥ$_2$，ＰＴＨｒＰの作用の細胞内情報伝達シグナルとして，最も可能性の高いサイクリックAMPの細胞内濃度を上昇させる薬物は，いずれもＶＸ$_2$細胞の増殖を促進せずに逆に阻害した。したがってサイクリックAMPは，ＶＸ$_2$細胞の増殖促進には関与していないことが示された。最近，別の細胞内情報伝達シグナルとして細胞内遊離Ｃａイオンが注目されている。ＰＧＥ$_2$およびＰＴＨｒＰは共に一過性にＶＸ$_2$細胞の細胞内遊離Caイオン濃度（〔Ca^{2+}〕ｉ）を上昇させた。この効果は細胞外遊離Caイオン濃度（〔Ca^{2+}〕ｅ）に依存性であった。〔Ca^{2+}〕ｉの一過性の上昇を誘発する薬物はＶＸ$_2$細胞のDNA合成を促進し，逆にＰＧＥ$_2$による一過性の〔Ｃａ$^{2+}$〕ｉの上昇を抑制する薬物はＶＸ$_2$細胞のDNA合成を抑制した。

〔結　論〕

1. ＶＸ$_2$細胞は高Ｃａ血症誘発性体液性因子として少なくともＰＧＥ$_2$並びにＰＴＨｒＰ様物質を産出している。
2. ＶＸ$_2$細胞が産出するこれらの因子はＶＸ$_2$細胞自身の増殖を自己分泌的に促進する。
3. ＰＧＥ$_2$およびＰＴＨｒＰによるＶＸ$_2$細胞増殖促進は細胞外Ｃａ$^{2+}$の細胞内流入増加に伴う〔Ｃａ$^{2+}$〕ｉの一過性の上昇の結果によると推察される。
4. ＶＸ$_2$細胞の増殖はＶＸ$_2$細胞自身による直接的，あるいは間接的な細胞内及び細胞外Ｃａレベルの増減によって自律的に調節されていると推察される。つまりＶＸ$_2$細胞が有する高Ｃａ血症誘発能は自身の増殖に有利な環境をつくりあげるために必要な能力の一つであると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の発症機序並びに腫瘍細胞の増殖に高カルシウム血症がどのような影響を与えるかを，実験腫瘍であるＶＸ$_2$癌を用いて検討したものである。

その結果，ＶＸ$_2$癌細胞はプロスタグランディンＥ$_2$（ＰＧＥ$_2$）のみならず副甲状腺ホルモン関連蛋

白（PTHrP）様物質をも分泌しており，これらが高カルシウム血症の発症に強く関与していること，また自己の細胞増殖に促進的に作用することも明らかにした。さらにCa^{2+}がVX_2癌細胞の増殖に重要な役割を果たしているという新しい知見をえ，加えて高カルシウム血症に関与するPGE_2あるいはPTHrP による細胞増殖機序の一端を明らかにしたものである。

以上のように加藤逸郎君の研究は担癌に伴う高カルシウム血症の発症機序，癌細胞の自己増殖促進機序の一端を明らかにしたのみならず，Ca代謝研究における有力な実験系をも確立したものである。従って，本論文は歯学博士の学位に十分値するものと認める。