

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【1】

氏名・(本籍)	かとういつろう	加藤逸郎
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。このように臨床で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VX₂癌を用いることにより、*in vivo*においては、1) VX₂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) VX₂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) VX₂癌によって誘発された高Ca血症がVX₂細胞自身の増殖に及ぼす影響、4) その際に作動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った。

〔方法および結果〕

VX₂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、VX₂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VX₂細胞はPGE₂、PGF₂αおよび6-keto-PGF₁α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VX₂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。VX₂細胞は、PGsの中で骨吸収活性のもっとも高いPGE₂を産出し、同時にPGE₂以外にも骨吸収活性促進因子(BRF)を産出していた。VX₂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VX₂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。

VX₂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VX₂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、PGE₂および合成PTHrPは有意に増殖を促進した。PGE₂、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VX₂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、VX₂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。PGE₂およびPTHrPは共に一過性にVX₂細胞の細胞内遊離Caイオン濃度([Ca²⁺]_i)を上昇させた。この効果は細胞外遊離Caイオン濃度([Ca²⁺]_e)に依存性であった。[Ca²⁺]_iの一過性の上昇を誘発する薬物はVX₂細胞のDNA合成を促進し、逆にPGE₂による一過性の[Ca²⁺]_iの上昇を抑制する薬物はVX₂細胞のDNA合成を抑制した。

〔結 論〕

1. VX₂細胞は高Ca血症誘発性体液性因子として少なくともPGE₂並びにPTHrP様物質を産出している。
2. VX₂細胞が産出するこれらの因子はVX₂細胞自身の増殖を自己分泌的に促進する。
3. PGE₂およびPTHrPによるVX₂細胞増殖促進は細胞外Ca²⁺の細胞内流入増加に伴う[Ca²⁺]_iの一過性の上昇の結果によると推察される。
4. VX₂細胞の増殖はVX₂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VX₂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VX₂癌を用いて検討したものである。

その結果、VX₂癌細胞はプロスタグランジンE₂(PGE₂)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。