

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Inhibitory and Stimulatory Effects of Glucocorticoid on Androgen-induced Growth of Murine Shionogi Carcinoma 115 in Vivo and in Cell Culture   |
| Author(s)    | 平岡, 大吾   |
| Citation     | 大阪大学, 1990, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37132">https://hdl.handle.net/11094/37132</a>  |
| 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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

|         |   |       |    |       |
|---------|---|-------|----|-------|
| 氏名・(本籍) | ひら  | おか    | たい | こ     |
| 学位の種類   | 平   | 岡     | 大  | 吾     |
| 学位記番号   | 医   | 学     | 博  | 士     |
| 学位授与の日付 | 第   | 9092  | 号  |       |
| 学位授与の要件 | 平成2年3月24日   |       |    |       |
| 学位論文題目  | 医学研究科病理系専攻<br>学位規則第5条第1項該当  |       |    |       |
| 論文審査委員  | Inhibitory and Stimulatory Effects of Glucocorticoid on<br>Androgen-induced Growth of Murine Shionogi<br>Carcinoma 115 in Vivo and in Cell Culture<br>(In vivo及び無血清培養系におけるマウス乳癌(SC115)の<br>アンドロゲン依存性増殖に対するグルココルチコイドの影響) |       |    |       |
|         | (主査)  | 松本 圭史 |    |       |
|         | 教授  |       |    |       |
|         | (副査)  | 北村 幸彦 | 教授 | 小野 啓郎 |
|         | 教授  |       |    |       |

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

SC115 は生理量のアンドロゲンで著明に増殖することが知られているが、最近我々は薬理量のグルココルチコイドによっても *in vivo* 及び無血清培養系において増殖が促進されることを報告した。性ホルモン依存性腫瘍増殖へのステロイドの及ぼす影響はまだ不明な点が多い。我々の実験系は無血清培養系であり、血清に含まれる未知の因子の影響が除かれるためホルモンの作用機構を検討するのに非常に有用であると考えられる。今回我々は *in vivo* 及び無血清培養系において、SC115 のアンドロゲン依存性増殖に対するグルココルチコイドの影響を検討した。

#### 〔方法並びに成績〕

SC115 由来の樹立細胞株 SC-3 は、クローン化された後に 2% チャコール処理牛胎児血清及び  $10^{-8}$  M testosterone (T) を含む MEM で継代培養されている。我々は、まず SC-3 細胞を  $10^{-11}$  -  $10^{-5}$  M T もしくは  $10^{-11}$  -  $10^{-5}$  M dexamethasone (Dx) を含む無血清培養液 [Ham's F-12: MEM (1:1) - 0.1% BSA] で培養後、細胞増殖に対する効果を細胞数及び [ $^3$ H] thymidine の取り込みを調べた。

細胞数及び [ $^3$ H] thymidine の取り込みでみた SC-3 細胞の増殖は T 及び Dx により濃度依存性に促進され  $10^{-8}$  M T,  $10^{-6}$  M Dx にてプラトーに達した。SC-3 細胞の  $10^{-8}$  -  $10^{-5}$  M T 刺激による著明な増殖促進は  $10^{-8}$  -  $10^{-5}$  M Dx 共存により濃度依存性に有意に抑制された。逆に SC-3 細胞の  $10^{-11}$  -  $10^{-10}$  M T による弱い増殖促進は Dx 共存により有意に促進されることが判明した。

ホルモンの作用はレセプターを介して発現するとされているので、次にSC-3細胞のアンドロゲンレセプター（AR）及びグルココルチコイドレセプター（GR）を検討するためwhole cell binding assayならびにcompetitionを行った。結合親和性及び結合特異性ともにこれまでに報告されているAR、GRと変わらなかった。また蔗糖密度勾配法及びDEAE カラムクロマトグラフィーによってレセプターの性状を検討したが、典型的なレセプターと同じ沈降定数及びelution patternを示した。またTはGRと、DxはARと結合しなかった。これらの結果は、TはARを介して、DxはGRを介してSC-3細胞の増殖に作用していることを示唆する。

次に上述の様なin vitroの現象がin vivoでも認められるか否かを検討した。2、3ヶ月齢去勢DSマウス背側皮下にSC115腫瘍（1ul）を移植し、testosterone propionate（TP）20、100、及び400 ug/dayとDx 20、100 ug/dayを単独もしくは同時に皮下注射し、腫瘍の大きさを測定した。Dx 100ug投与により正常雄マウスに移植した場合と同じ大きさの腫瘍が認められた。TP 400ugによる著明な腫瘍増殖はDx 100ug同時投与により有意に抑制され、逆にTP 20ug投与による弱い増殖はDx 20ug同時投与により有意に促進された。従ってin vivoにおける結果は無血清培養系における結果とよく相関していることが明らかになった。

#### 〔総括〕

- 1) 無血清培養系において $T (> 10^{-8} M)$ によるSC-3細胞の著明な増殖は $10^{-8}-10^{-5} M$  Dx添加によって抑制され、逆に $T (< 10^{-10} M)$ によるSC-3細胞の弱い増殖はDx添加により促進された。
- 2) SC-3細胞は典型的なAR及びGRを有していた。
- 3) 去勢マウスにおいて、Dxの同時投与は、大量のアンドロゲンによるSC115腫瘍の著明な増殖を抑制し、少量のアンドロゲンによる弱い増殖を促進した。
- 4) SC-3のTによる増殖は、Tのfibroblast growth factor様増殖因子を介することを我々は明らかにしている。以上の結果は、DexによるSC-3の増殖も同じ増殖因子を介することを示唆している。

### 論文の審査結果の要旨

性ホルモン依存性腫瘍増殖へのステロイドの及ぼす影響はまだ不明な点が多い。本研究はマウス乳癌であるシオノギ癌（SC115）のアンドロゲン依存性増殖に対するグルココルチコイドの影響を調べたものである。その結果、in vivoおよび無血清培養系においてもグルココルチコイドの同時投与は、大量のアンドロゲンによる強い増殖を抑制し、少量のアンドロゲンによる弱い増殖を促進することを認め、さらにSC115は典型的なアンドロゲンレセプター・グルココルチコイドレセプターを有していることも確認した。

この業績は、性ホルモン依存性腫瘍増殖へのステロイドの及ぼす影響を検討する上で貴重な手掛かりを与えたものであり、医学博士の学位請求に十分値するものと認める。