



Title	Growth stimulation by androgens, glucocorticoids or fibro-blast growth factors and the blocking of the stimulated grow-th by antibody against basic fibroblast growth factor in pro-teiin-free culture of Shionogi carcinoma 115 cells
Author(s)	田中, 亨
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37165">https://hdl.handle.net/11094/37165</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>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

氏名・(本籍)	たなかあきら
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9678 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科 病理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Growth stimulation by androgens, glucocorticoids or fibroblast growth factors and the blocking of the stimulated growth by antibody against basic fibroblast growth factor in protein-free culture of Shionogi carcinoma 115 cells (無蛋白培養系におけるシオノギ癌115細胞のアンドロゲン, 糖質コルチコイド, 線維芽細胞増殖因子による増殖刺激及び, 抗塩基性線維芽細胞増殖因子抗体による増殖刺激の抑制) (主査)
論文審査委員	教授 松本 圭史 (副査) 教授 平野 俊文 教授 北村 幸彦

## 論文内容の要旨

### (目 的)

シオノギ癌115はアンドロゲン依存性増殖を示すマウス乳癌として1964年に樹立された。以後、性ホルモン依存性腫瘍として広く研究されている。我々の教室では、無血清培地でアンドロゲン依存性増殖を示すクローン株SC-3細胞をシオノギ癌より樹立し、この無血清培養系を用いて増殖機構を検討してきた。そして、シオノギ癌のアンドロゲン依存性増殖がアンドロゲン誘導性に分泌される線維芽細胞増殖因子(FGF)様因子を介していることを明らかにしてきた。しかし、この無血清培養系では、血清を接着時のみに付加し、培地には0.1%BSAを付加していた。従って、血清、BSAに雑在する因子の助けをかりて以上のアンドロゲン誘導性FGF様因子による増殖が起こった可能性は否定できなかった。そこで、接着時より全く蛋白を含まない、無蛋白培養系を樹立し、この系を用いてシオノギ癌の増殖態度を検討した。

### (方 法)

1. 無蛋白培地: MEM: Ham's F-12, 1: 1, v/v
2. 無蛋白培養法: dextran-coated charcoal 処理した2%ウシ胎児血清及び $10^{-8}$ Mテストステロンを含むMEM培地にて維持されているSC-3細胞を無蛋白培地にplatingした。翌日、種々のステロイドや成長因子を添加した或はしていない無蛋白培地に交換し、3日後の $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みの検索、或は経時的な細胞数の計測を行なった。なお、抗basic(b)FGF抗体による増殖抑制実験では、抗体IgGを無血清培養系における至適量である $500\mu\text{g/ml}$ 加えた。対照群には、同量のウサギ血清IgGを加えた。

## (結 果)

1. 無蛋白培地における種々のステロイド、成長因子の $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みに対する効果：テストステロン及びデキサメサゾンでは用量依存性にSC-3への $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みが増加した。テストステロンでは $10^{-8}\text{M}$ にてコントロールに対し最大の20倍の増加がみられ、デキサメサゾンでは $10^{-6}\text{M}$ にて最大の7倍の増加がみられた。エストロゲン、プロゲステロンでは有意な増加は見られなかった。EGF, insulin, TGF- $\beta$ , PDGFでは種々の濃度において $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みの増加はみられなかった。一方bFGF及びacidic (a) FGFは用量依存性に $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みを増加させ、 $10\text{ng/ml}$ にて最大の10倍に達した。
2. 無蛋白培地におけるテストステロン及び種々の成長因子の細胞数に対する効果：無蛋白培地のみ、 $10\text{ng/ml}$  EGF,  $10\mu\text{g/ml}$  insulin 添加では細胞数の増加はみられなかった。一方、 $10^{-8}\text{M}$ テストステロン、 $10\text{ng/ml}$  bFGF,  $10\text{ng/ml}$  aFGF 添加では、著明な細胞数の増加がみられ、day 5 にてそれぞれコントロールの10倍、8倍、6倍に達した。
3. 無蛋白培地における、抗bFGF抗体によるテストステロン、デキサメサゾン、bFGF誘導性増殖の抑制： $10^{-8}\text{M}$ テストステロン、 $10^{-6}\text{M}$ デキサメサゾン、 $1\text{ng/ml}$  bFGFによる $[^3\text{H}]$ チミジンの取り込みの増加は、抗bFGF抗体IgGの添加により、それぞれ63%、67%、79%抑制された。
4. 無蛋白培地におけるSC-3細胞の形態変化：SC-3細胞は無蛋白培地のみでは上皮様の形態を示すがテストステロン、デキサメサゾン、FGF刺激では線維芽細胞様に変化した。他のステロイドや成長因子の添加では形態変化はみられなかった。

## (総 括)

1. 無蛋白培養系においても、アンドロゲン、高濃度の糖質コルチコイド、FGFによってシオノギ癌の増殖がみられ、他のステロイドや成長因子では増殖促進効果はなかった。無血清培養系の結果と一致した、これらの増殖促進は、bFGF抗体によって同様に著明に抑制された。
2. シオノギ癌のアンドロゲン依存性増殖は、アンドロゲン誘導性にシオノギ癌が産生するFGF様因子によること、この場合にいかなる因子の助けも不必要であることを示した。糖質コルチコイドの場合も同様であろう。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、アンドロゲン依存性癌であるシオノギ癌115由来のクローン株SC-3細胞を用い、無蛋白培地におけるアンドロゲン依存性増殖系を確立したものである。更に、無蛋白培養系においても、シオノギ癌のアンドロゲン依存性増殖がアンドロゲン誘導性にシオノギ癌が産生、分泌する線維芽細胞増殖因子様の因子を介していることも明らかにしている。これらの成果は、性ホルモン依存性腫瘍の増殖機構を探る上で非常に有用である。故に、学位論文として価値あるものに思われる。