The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hypocholesterolaemic factor from gallbladder cancer cells
Author(s)	上山, 裕也
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37348
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

【123】

氏名・（本籍）	上山裕也（うえやま ゆうや）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9477 号
学位授与の日付	平成3年2月4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	Hypocholesterolaemic factor from gallbladder cancer cells （胆嚢癌細胞より分泌されたコレステロール低下因子）
論文審査委員	（主査） 教授 垂井清一郎 （副査） 教授 鎌田 武信　教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

【目　的】

低比重リポタンパク（ＬＤＬ）レセプター異常による家族性高コレステロール血症（ＦＨ）は，しばしば冠動脈疾患を伴う重篤な高脂血症であり，その治療は重要な課題であるが現在のところ直接ＬＤＬレセプターを増加させる物質は見いだされていない。本研究で我々はＦＨ患者において薬剤抵抗性であった高コレステロール血症が，胆嚢癌増大と共に急速に改善し低コレステロール血症に至った例を経験した。さらに，この患者の腹水より採取した癌細胞を継代培養し，cell line化に成功し，この細胞を使って胆嚢癌と血清コレステロール低下との関連について検討し，その結果，本癌細胞が正常及びＦＨの皮膚線維芽細胞のＬＤＬレセプターを増加させる物質を分泌することを示す成績が得られた。

【方　法】

症例：患者は68才の男性で，血清脂質は総コレステロール376㎎／dℓ，ＨＤＬコレステロール41㎎／dℓ，中性脂肪99㎎／dℓで，アキレス腱肥厚，角膜輪を認めたが，冠動脈疾患は認めなかった。家族歴では父が心筋梗塞で死亡，母が脳硬塞で死亡し，弟と娘に高コレステロール血症と腱黄色腫を認め臨床的に典型的なＦＨと思われた。患者の皮膚線維芽細胞を用いたＬＤＬレセプター活性も低下し，ＦＨヘテロ接合体と確認された。血清コレステロール値はコレスチラミンやプロブコール投与にも低下せず経過したが，急速な腹水貯留が出現し検査の結果，胆嚢癌と診断された。血清コレステロール値は腹水貯留と平行し急速に低下し130㎎／dℓに至った。しかし，全身の栄養状態は良好で，腹水以外には黄疸や肝障害は認めなかったが，消化管出血で死亡した。剖検にて胆嚢原発の未分化腺癌の腹腔内播種と確認された。

方法：患者腹水より採取した癌細胞は10％牛胎児血清を含むHam′ｓ F-12培地で培養し現在まで約5

年間継代している。血清成分を含まない細胞培養後の上清（conditioned medium）を得るため培養液中の牛胎児血清を10%より徐々に減少させ，最終的に無血清培地で72 h 培養後の培養液を集めて約 100 倍に濃縮し実験に用いた。正常の皮膚線維芽細胞のＬＤＬレセプター活性に対する conditioned medium の影響をみるために，無血清培地で 24 h培養した皮膚線維芽細胞に conditioned mediumを各蛋白量加えてさらに 12 h 培養し，その後Goldstein らの方法によりヨードでラベルしたＬＤＬの細胞への結合，取り込み，分解を測定した。

【成　　績】

conditioned medium添加により正常皮膚線維芽細胞のＬＤＬレセプター活性は，結合，取り込み，分解とも有意に増加し conditioned medium 100 μg/ml では 1.9 倍に増加した。このＬＤＬレセプター活性の上昇をＳcatchard plot によりさらに検討すると，解離定数は不変で，最大結合能が約 1.9 倍に上昇し，すなわちレセプター数が増加していることが明らかとなった。さらにＦＨである患者自身の皮膚線維芽細胞に対する conditioned mediumの影響を検討すると，その添加に伴ってＬＤＬレセプター活性は上昇し，conditioned medium 200 μg/ml では conditioned medium未添加の正常皮膚線維芽細胞と同程度にまで増加した。

【総　　括】

本研究によって我々が継代培養に成功した胆嚢癌細胞が培養液中にＬＤＬレセプターの数を増加させる因子を分泌していることが明らかにされた。また in vitro において，ＦＨである患者自身の皮膚線維芽細胞に対して本因子がＬＤＬレセプター活性を正常化させることも確認された。現在までにＬＤＬレセプターを活性化する因子として，インスリン，甲状腺ホルモン，副腎皮質ホルモン，エストロゲン，血小板由来成長因子などが報告されている。今回の検討では conditioned medium 中にはこれらの物質は検出されず，本因子はこれらとは異なると思われる。本症例は腹腔内に播種した胆嚢癌細胞の急速な増殖に伴って分泌されたＬＤＬレセプター活性化因子により低コレステロール血症をきたした症例と考えられ，一般に癌患者にしばしばみられる低コレステロール血症の機序の一つであることも想定され，また高コレステロール血症の治療の新しいアプローチを導入するものであると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は，胆嚢癌の発生と共に急速に血清コレステロールの低下をきたした家族性高コレステロール血症例を対象に分析を行ったものである。まず癌細胞の cell line 化に成功し，つづいてその細胞より正常者及び家族性高コレステロール血症である患者自身の皮膚線維芽細胞のＬＤＬレセプターを増加させる生理活性物質が分泌されていることを明らかにした。この成績は，本患者に見られたコレステロール低下にこの生理活性物質が関与していたことを強く示唆するとともに，全く新しい観点から高コレステロール血症の治療を行い得る可能性を示す重要な知見であり，学位に値すると判断される。