

Title	Inhibitory Effect of Antibody against Basic Fibroblast Growth Factor on Androgen- or Glucocorticoid- induced Growth of Shionogi Carcinoma 115 Cells in Serum-Free Culture
Author(s)	盧, 建
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37550
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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)	ろ 盧	けん 建
学位の種類	医	学 博 士
学位記番号	第	9 2 3 1 号
学位授与の日付	平成 2 年 5 月 14 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	Inhibitory Effect of Antibody against Basic Fibroblast Growth Factor on Androgen- or Glucocorticoid-induced Growth of Shionogi Carcinoma 115 Cells in Serum-free Culture (シオノギ癌115のアンドロゲン・糖質コルチコイド誘導性増殖の機構—無血清培養系での検討—)	
論文審査委員	(主査)	教授 松本 圭史
	(副査)	教授 塩谷弥兵衛 教授 北村 幸彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

我々は、無血清培地下で著明なアンドロゲン依存性増殖を示すSC-3細胞（アンドロゲン依存性マウスシオノギ癌115より樹立した細胞株）を用い、testosterone (T)の増殖促進作用は、培養液中に分泌されるT誘導性増殖因子を介して発現することを見出した。現在、この因子がfibroblast growth factor (FGF) 様因子であることを明らかにしつつある。しかし、T以外のアンドロゲンの作用はまだ詳しく調べられていない。一方、SC-3細胞の増殖は、大量のdexamethasone (Dex)でも促進されるが、その機構がTと同じかどうかも確認されていない。そこで、本研究では、種々のアンドロゲン・糖質コルチコイドが、無血清培地下で、SC-3細胞の増殖に及ぼす影響及びその機構を検討することを目的とした。

〔方法及び成績〕

SC-3細胞は、クローン化された後に、2% charcoal 処理牛胎仔血清及び 10^{-8} MTを含むMEMで継代培養された。まず、SC-3細胞を、種々の濃度のアンドロゲン及び糖質コルチコイド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、 ^3H -thymidineの取り込み及び生細胞数で調べた。SC-3細胞の増殖は、アンドロゲン、T・ 5α -dihydrotestosterone (DHT)・ $\Delta 4$ -androstene-3, 17 β -dione ($\Delta 4$ -dione)及び糖質コルチコイド、triamcinolone acetonide (TA)・Dex・corticosteroneにより濃度依存性に促進された。促進の程度は、それぞれの生物活性に比例し、 $\text{DHT}=\text{T} > \Delta 4\text{-dione} > \text{TA} > \text{Dex} >$

corticosterone の順であった。抗アンドロゲン作用を持つ cyproterone acetate (CA) を充分量共存させると、T, $\Delta 4$ -dione による増殖促進は抑制されたが、Dex, corticosterone の増殖促進は抑制されなかった。

次に、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、種々のアンドロゲン及び糖質コルチコイドの、アンドロゲンレセプター (AR) あるいは糖質コルチコイドレセプター (GR) に対する親和性を検討した。Whole cell binding assay を用い、1nM ^3H -T または 10nM ^3H -Dex 結合に対する抑制能で検討した。 ^3H -T 結合に対する抑制の程度は、DHT > T > $\Delta 4$ -dione の順で、糖質コルチコイドは抑制せず、 ^3H -Dex 結合に対する抑制の程度は、TA > Dex > corticosterone の順で、アンドロゲンは抑制しなかった。これは SC-3 細胞に対する増殖促進の程度とよく相関していた。以上の成績は、T, Dex のみでなく、他のアンドロゲンあるいは糖質コルチコイドが増殖を促進し、この作用が、SC-3 細胞のそれぞれのレセプターを介していることを強く示唆する。

ところで、これまでの我々の実験成績から、糖質コルチコイドとアンドロゲンによる SC-3 細胞の増殖促進には、共通の経路が存在すると推測されている。また T 依存性増殖は、FGF 様因子を介して起こることが明らかになっている。そこで、抗 bFGF 抗体 IgG を無血清培養液中に充分添加して (対照は正常ウサギ IgG である)、アンドロゲン及び糖質コルチコイドによる SC-3 細胞の DNA 合成促進への影響をみた。抗 bFGF 抗体 IgG は、T による DNA 合成促進を濃度依存性に抑制し、400-600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、T の作用を約 70% 抑制した。更に、500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度の bFGF 抗体は、他のアンドロゲンである $\Delta 4$ -dione 及び糖質コルチコイドである Dex, corticosterone による DNA 合成促進をも同様に著明に抑制した。

(総括)

種々のアンドロゲン、DHT・T・ $\Delta 4$ -dione 及び糖質コルチコイド、TA・Dex・corticosterone は、それぞれの生物活性、レセプターの親和性とほぼ比例した。これらはそれぞれ SC-3 細胞の AR あるいは GR と結合後、誘導した FGF 様因子を介し、即ち共通経路を通して細胞の増殖を促進すると考えられる。

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キ癌 SC115 由来のクローン株 SC-3 細胞を用い、無血清培地下で、種々のアンドロゲン及び薬理量の糖質コルチコイドにより細胞増殖が促進され、その促進効果が、それぞれの生物活性、レセプターの親和性とほぼ平行することを示したものである。さらに、これらのアンドロゲンおよび糖質コルチコイドの増殖促進効果は、テストステロンと同じく、これらが誘導して SC-3 細胞から分泌させた FGF 様因子を介することを明らかにしている。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と思われる。