The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Particular types of tumor cells have the capacity to convert transforming growth factor-β from a latent to an active form
Author(s)	滝内, 秀和
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38723
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

【 44 】

氏　　名	滝内秀和（たきうち ひでかず）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第 10902 号
学位授与年月日	平成 5 年 7 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Particular types of tumor cells have the capacity to convert transforming growth factor-β from a latent to an active form （腫瘍細胞による不活性型 TGF-β の活性化）
論文審査委員	（主査） 教 授 濱岡 利之 （副査） 教 授 森 武貞　教 授 平野 俊夫

論文内容の要旨

［目　的］

TGF-βは殆どの細胞から不活性型で分泌される。しかし TGF-βが生理活性を有するためにはプロテアーゼなどにより活性化される必要がある。今回我々はある種の腫瘍細胞が活性型の TGF-βを産生することから，各種腫瘍細胞の TGF-βの産生能及び不活性型 TGF-βの活性型 TGF-βへの転換能について検討を加えた。

［方法ならびに成績］

まず種々のマウス腫瘍細胞株における TGF-βの産生能について検討した。TGF-β活性の測定は，ミンクの肺上皮細胞株である MvlLu を^{3}H-thymidine でパルス後一定時間培養し，その増殖抑制活性を recombinant 活性型 TGF-βを standard として比較定量を行った。また Assay 標品としては腫瘍細胞の培養上清と培養上清を酸処理したものを用い，それぞれに含まれる TGF-β量を測定した。その結果，1）TGF-βを殆ど不活性型で産生するもの　2）TGF-βを殆ど活性型で産生するもの　3）いずれの型の TGF-βも殆ど産生しないもの，の三者に分類された。そこで活性型 TGF-βを産生する細胞株である CSA1M 培養系に不活性型 TGF-βを含む培養上清を加えた。そしてその上清における TGF-βを測定すると，加えた不活性型 TGF-β量に応じて強い活性型の TGF-β活性が検出された。次に不活性型 TGF-βが活性型のそれへと転換されたかどうかを更に確認するために，CSA1M を cycloheximide 処理した後同様の実験を行った。その結果，CSA1M の蛋白合成がほぼ完全に阻害されている条件下でも，加えた不活性型 TGF-β量に応じて強い TGF-β活性が検出された。この事実から CSA1M は不活性型の TGF-βを活性型 TGF-βに転換する能力を有することが明らかとなった。さらに不活性型の TGF-βには latency-associated protein の有無により分子量の異なる 2 種のものが存在するが，そのいずれがより効率よく活性型へと転換されるかについて検討した。通常産生される TGF-βは latency-associated protein が結合した large type であるが，今回実験に使用した不活性型 TGF-β上清もゲル濾過にておよその分子量は20Kd の large type であった。一方 recombinant DNA technology により調整された small type の不活性型 TGF-βは活性化されるのに large type のものと比べ，活性型への転換効率は数倍低いことがわかった。

［総　括］

今回我々がスクリーニングした一連の腫瘍細胞株ではTGF-βの産生様式により，殆ど活性型で産生するもの・殆ど不活性型で産生するもの・いずれも産生しないもの，の三者に分類された。そして活性型TGF-βを培養上清に産生するCSA1M細胞株においては，不活性型のTGF-βをsmall typeのものよりもlarge typeのものをより効率よく活性型のそれへと転換することが明らかとなった。この系で，今までに有効と報告されているprotease inhibitorやmannose-6-phosphateを用いて活性型への転換能の阻害を試みたが，その効果は確認できず，現在までに報告されている機構以外の新たなメカニズムの存在が示唆され今後の検討が待たれる。

論文審査の結果の要旨

担癌マウスでは，CD4陽性Tリンパ球の機能が抑制される結果，免疫抑制状態に陥り，その抑制は主に腫瘍細胞で産生されるTGF-βに起因していることが明らかになっている。今回，TGF-βを産生する腫瘍にはTGF-βを活性型で産生するものと不活性型で産生するものが存在し，不活性型でTGF-βを産生する腫瘍においても，TGF-βを活性型に転換するメカニズムが存在する事が明らかになった。そこで，活性型のTGF-βを産生する腫瘍細胞株を用いて，不活性型TGF-βの活性化機構を解析したところ，現在まで知られているプロテアーゼやmannose-6-phosphateなどを介さない別の機構が存在する事が示唆された。更にその活性化の際には，TGF-βのlarge typeのものがsmall typeに比べ活性型への転換効率が高いことが示された。以上の成果は，担癌状態でのTGF-βによる免疫抑制機構及び癌細胞によるTGF-βの活性化機構の一端を明らかにした知見であり，学位に値するものと認める。