

Title	Regulation of invasive potential of prostate cancer cell lines by hepatocyte growth factor through tumor-stromal interaction
Author(s)	西村, 憲二
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43032
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"〉 大阪大学の博士論文について〈/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	にしむら 西村憲二
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 15027 号
学 位 授 与 年 月 日	平成12年1月4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	Regulation of invasive potential of prostate cancer cell lines by hepatocyte growth factor through tumor-stromal interaction (癌-間質相互作用を介した肝細胞増殖因子による前立腺癌細胞株の浸潤能の調節)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 奥山 明彦 (副査) 教授 中村 敏一 教授 門田 守人

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

HGF (Hepatocyte Growth Factor、肝細胞増殖因子) は主に間質細胞から産生され、多様な生物活性を有している。そのレセプターであるc-METを介した増殖能、運動能、及び浸潤能促進作用は、癌細胞の増殖、転移との関連性において注目され、癌-間質相互作用のメディエーターの一つとして考えられている。一方前立腺癌の浸潤、転移は間質細胞からの様々な増殖因子による癌-間質相互間のパラクライン機構を介して制御されているが、HGFを介した作用に関しては十分解明されていない。本研究ではHGFが前立腺癌細胞に及ぼす効果を調べ、さらに前立腺間質細胞を用いて癌-間質相互作用におけるHGFの役割について検討した。

[方法]

ヒト前立腺癌細胞株としてアンドロゲン依存性株のLNCaPと非依存性株のPC-3及びDU145を使用し、以下の方法で検討した。

1. HGFの前立腺癌細胞に及ぼす効果
 - 1) c-METの発現：各種癌細胞から蛋白を抽出し、Western blotting法にて検討した。
 - 2) HGFの前立腺癌細胞に対する効果：Scatter assay (運動能)、Matrigel invasion assay (基底膜浸潤モデル)において、HGFの各種癌細胞への効果を検討した。
2. 前立腺間質細胞を介した癌-間質相互作用
 - 1) 前立腺間質細胞から分泌される様々なgrowth factorの前立腺癌細胞に対する効果：Collagen gel invasion assay (間質浸潤モデル)において、HGF、TGF- α 、TGF- β 1、bFGF、KGF、PDGFの各種癌細胞への効果を検討した。
 - 2) 前立腺間質細胞の前立腺癌細胞に対する効果：Collagen gel invasion assayを用いて前立腺間質細胞由来の培養上清による各種癌細胞への効果を検討した。またMatrigel invasion assayを用いてDU145と前立腺間質細胞を共培養し、その浸潤能の変化を検討した。

3) 前立腺癌細胞由来の培養上清による前立腺間質細胞からの HGF 産生の誘導：各種癌細胞由来の培養上清で前立腺間質細胞を培養し、その上清の HGF 濃度を ELISA 法にて測定した。またその上清の蛋白を抽出して HGF の発現を Western blotting 法にて検討した。

[成績]

1-1) c-MET の発現は PC-3 と DU145にはみられたが (145 kDa、190 kDa)、LNCaP にはみられなかった。

1-2) LNCaP と PC-3 には HGF による効果が認められなかった。DU145において HGF はその細胞運動能を促進すると共に、matrigel への浸潤能も増加した。

2-1) LNCaP と PC-3 はどの growth factor に対しても形態的に変化を示さなかった。一方、control では円形の細胞集塊を形成するのみの DU145は HGF 及び TGF- β 1 に反応し、その集塊が樹枝状に gel 内に浸潤した。

2-2) LNCaP と PC-3 には形態的に前立腺間質細胞の上清による効果は認められなかったが、DU145においては gel 内への浸潤能が促進された。また DU145と前立腺間質細胞を共培養した場合も matrigel への浸潤能が促進された。いずれの場合も浸潤能促進作用は HGF に対する抗体により完全に抑制されたが、TGF- β の抗体では抑制されなかった。すなわち DU145の浸潤能を促す前立腺間質細胞由来の因子が HGF であることが確認された。

2-3) 各種前立腺癌細胞由来の上清は前立腺間質細胞からの HGF 産生を促進し (control : 0.92 ng/ml、LNCaP : 3.57 ng/ml、PC-3 : 8.78 ng/ml、DU145 : 8.49 ng/ml)、HGF 産生誘導因子 (HGF-inducer) を分泌していることが明らかになった。またその HGF は生物活性をもつ native-type HGF (85 kDa) であった。

[総括]

HGF は DU145の細胞運動能及び浸潤能を高めたことより DU145において HGF は転移能獲得において重要な増殖因子であると考えられた。一方、PC-3 の転移能獲得に関しては HGF/c-MET レセプターを介する経路以外の伝達経路が関与している可能性が示唆された。また DU145は何らかの HGF-inducer を分泌して前立腺間質細胞からの HGF 産生を誘導し、より高い浸潤能を獲得している可能性が考えられた。以上のことより HGF は一部の前立腺癌について、癌-間質相互作用のメディエーターの一つとしてその転移能獲得に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

前立腺癌の浸潤、転移は多くの growth factor により癌-間質相互作用を介して調節されているが、肝細胞増殖因子 (HGF ; Hepatocyte Growth Factor) の関与についてはほとんど報告されていない。本研究は癌-間質相互作用を介した HGF による前立腺癌細胞の浸潤能の調節について検討したものである。前立腺癌細胞株 (LNCaP、PC-3、DU145) のうち、HGF の receptor である c-MET の発現が認められた DU145において HGF は細胞運動能及び浸潤能を促進した。また DU145は何らかの HGF-inducer を分泌して前立腺間質細胞からの HGF 産生を誘導し、高い浸潤能を獲得している可能性が示唆された。以上の様な浸潤能獲得機構は臨床においても生じ得る可能性があり、HGF は癌-間質相互作用を介した前立腺癌細胞の浸潤能の調節に重要な役割を果たしているものと思われた。

本研究の成果は前立腺癌の浸潤、転移における原因解明に寄与するものであり、学位に値すると思われる。