

Title	癌胎児性抗原（CEA）の分泌機構とその意義に関する研究
Author(s)	山本, 康子
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46288
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	山本康子
博士の専攻分野の名称	博士(保健学)
学位記番号	第19757号
学位授与年月日	平成17年7月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	癌胎児性抗原(CEA)の分泌機構とその意義に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松浦 成昭 (副査) 教授 川野 淳 教授 山村 卓

論文内容の要旨

Carcinoembryonic antigen (CEA) は現在、臨床上で最もよく使用されている腫瘍マーカーであり、種々の癌で治療後の経過観察や再発の予知など臨床上の有用性は確立されている。しかしながら CEA の機能や癌における生物学的意義はいまだ不明である。近年、CEA は GPI (Glycosylphosphatidylinositol) アンカー型の細胞膜に存在する分子であること、その膜型分子が酵素による切断を受けて分泌型となり血中に移行することが明らかにされた。また、膜型の CEA を切断する酵素として GPI-PLD (phospholipaseD) の可能性が報告されている。そこで本研究では GPI-PLD 活性の変化が CEA の分泌に及ぼす影響および癌の悪性度における意義を検討した。

5種類の大腸癌細胞株 (SW620、SW837、Colo201、Colo320、SW1736) において CEA と GPI-PLD の mRNA 発現を RT-PCR にて確認した。細胞株2種 (SW620、SW837) は CEA、GPI-PLD をともに発現しており、Colo320 は GPI-PLD のみ発現、Colo201 は CEA のみ発現、SW1736 はどちらも発現していなかった。これらの細胞株に酵素 GPI-PLD の活性化剤であるスラミン、または抑制剤であるフェナンスロリンを作用させ、培養上清中における CEA 分泌量の変化を検討した。CEA と GPI-PLD をともに発現している細胞株においてのみ薬剤の作用により CEA の分泌量に変化が認められ、その他の細胞では変化は見られなかった。さらに GPI-PLD の活性化に伴う CEA の分泌亢進が細胞の運動能にどのように関与しているか検討したところ、スラミン添加により SW620、SW837 のみ運動能の亢進が認められた。一方、RNA 干渉法により GPI-PLD を欠失させた細胞では、培養上清中の CEA 分泌量が減少し細胞の運動能も低下していた。またヌードマウスにより転移能を検討したところ、SW620、SW837 細胞のみが高率に肝転移を起こしたのに対して、その他の大腸癌細胞では転移は観察されなかった。

以上の結果より、CEA は酵素 GPI-PLD の活性化により膜結合型から分泌型に変化すること、さらにそれに伴い癌細胞の運動能が亢進し、転移を引き起こす可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Carcinoembryonic antigen (CEA) は現在、最もよく使用されている腫瘍マーカーであり、種々の癌で治療後の経過観察や再発の予知など臨床上の有用性は確立されている。しかしながら CEA の機能や癌における生物学的意義は

いまだ不明であり、本来細胞膜上に存在する CEA を分泌型に変換する酵素として Glycosylphosphatidylinositol-phospholipase D (GPI-PLD) が関与していると考えられているが詳細は明らかにはされていない。

本研究では、大腸癌細胞株における GPI-PLD 活性の変化が CEA の分泌に及ぼす影響および癌の悪性度における意義を検討した。その結果、細胞膜上の CEA が酵素 GPI-PLD により分泌型の変換されること、また CEA 分泌量が細胞の運動能に関与していることが明らかとなった。ヌードマウスにおける転移形成試験においても CEA 分泌量の多い群に高率に転移巣の形成が認められた。

以上の結果は、CEA が酵素 GPI-PLD により膜結合型から分泌型に変化すること、さらにそれに伴い癌細胞の運動能が亢進し、転移を引き起こす可能性を示したものであり、CEA の生物学的意義を考えるうえで重要な情報をもたらした。よって、本論文は学位に値するものとする。