

(82)

氏名(生年月日)	田 中 礼 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1707号
学位授与の日付	平成9年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Insulin-like growth factor I receptors and insulin-like growth factor binding proteins in human parathyroid tumors (副甲状腺腫瘍における IGF-1受容体と IGF 結合蛋白)
論文審査委員	(主査) 教授 出村 博 (副査) 教授 村木 篁, 相川 英三

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

各種組織に発生する腫瘍の増殖に種々の成長因子の関与が示唆されている。しかし、副甲状腺腫瘍に関しては、EGF受容体の存在が知られているのみである。IGF-1は広範な種類の細胞に対して増殖促進作用を示し、甲状腺、乳腺腫瘍細胞の増殖にも関与が指摘されている。そこで、副甲状腺腫瘍の増殖における IGF-1の役割を検討することを目的とした。

〔方法〕

1) 手術で得られた副甲状腺腫瘍15例、癌5例、過形成4例を材料とした。組織より、粗膜分画を調整し¹²⁵I-IGF-1との結合実験を行い、IGF-1受容体の性質を検討した。

2) 副甲状腺腫瘍より得られた細胞の初代培養を施行し、³Hサイミジンのとりこみを指標として IGF-1の細胞増殖に対する作用を検討した。

3) 副甲状腺腫瘍組織中の IGF 結合蛋白 (IGFBP) の有無を Western ligand blot 法で検討した。

〔結果〕

1) 副甲状腺細胞には IGF-1受容体が存在した。¹²⁵I-IGF-1と膜分画との結合は非標識 IGF-1、IGF-2により濃度依存性に抑制されたが、インスリンの力価は IGF-1の1/1,000以下であった。また、¹²⁵I-IGF-1をクロスリンクした細胞膜の解析を行った結果、受容体の分子量は130kDaであった。IGF-1受容体の解離定数は約0.5nMであり、¹²⁵I-IGF-1の特異的結合の大きさは癌

で $10.75 \pm 10.55\%$ /mg proteinで、腺腫における値($3.71 \pm 2.11\%$)に比して有意($p < 0.05$)に高値であった。過形成組織での値($4.78 \pm 2.97\%$)は腺腫と差がなかった。また、術前の血中PTH値、Ca値、腫瘍重量と組織の IGF-1受容体濃度には明らかな相関関係は認められなかった。

2) 副甲状腺腫瘍の初代培養細胞では、IGF-1、IGF-2はともに濃度依存性にDNA合成を促進し、その作用は1ng/mlの低濃度から検出された。

3) ¹²⁵I-IGF-1を用いる ligand blot による副甲状腺組織にはIGFBP-3と思われる41/38kDaのほか、より低分子のIGFBPが検出された。しかし組織所見と検出されたIGFBPのパターンには関連はなかった。

〔考察〕

結合実験により、副甲状腺組織には IGF-1受容体が存在することが初めて確認された。そのサイズおよび特異性から受容体はタイプ1の IGF 受容体と考えられる。そして、IGF-1は低濃度で培養副甲状腺細胞のDNA合成を促進し、受容体は細胞増殖に関与すると考えられる。癌細胞における IGF-1受容体濃度は腺腫に比し有意に高く、腫瘍増殖に促進的に作用することが示唆される。IGFBPは IGF 作用を修飾するが、今回の実験では組織型による特異的な変化はなく、その意義は不明であった。

〔結語〕

1) 副甲状腺腫瘍でタイプ1の IGF-1受容体を同定

した。

2) IGF-1は副甲状腺細胞の増殖因子のひとつである。

3) 副甲状腺癌細胞における IGF-1受容体濃度は腺腫に比して有意に高く、IGF-1とその受容体が癌細胞の増殖に関与することが示唆される。

論文審査の要旨

各種組織に発生する腫瘍の増殖に種々の成長因子が関与することが明らかにされている。しかし、副甲状腺腺腫に関しては、IGF 受容体の存在が知られているのみである。IGF-1は広範な種類の細胞に対して増殖促進作用を示し、甲状腺、乳腺腫瘍細胞の増殖にも関与が確認されている。そこで、この研究は、副甲状腺腺腫の増殖における IGF-1の役割を検討することを目的とした。

その結果、副甲状腺組織には IGF-1受容体が存在することが初めて確認された。また、副甲状腺癌細胞における IGF-1受容体濃度は腺腫に比して有意に高く、IGF-1とその受容体が癌細胞の増殖に関与することが示唆された。学術的に優れた論文である。

主論文公表誌

Insulin-like growth factor I receptors and insulin-like growth factor-binding proteins in human parathyroid tumors (副甲状腺腺腫における IGF-1受容体と IGF 結合蛋白)

World Journal of Surgery Vol 18 No 4, 635-642頁 (1994年 8月発行) 田中礼子, 對馬敏夫, 村上ひとみ, 鎮目和夫, 小原孝男

副論文公表誌

1) 乳癌診断における 4 検査法 (触診, マンモグラ

フィー, 超音波検査, 穿刺吸引細胞診) の有用性の比較—とくに穿刺吸引細胞診の意義についての検討—。乳癌の臨 8(1): 97-101 (1993) 田中礼子, 岡本高宏, 山下共行, 伊藤悠基夫, 泉雄 勝, 小原孝男, 原沢有美, 川合千里, 金室俊子, 河上牧夫

2) 乳腺顆粒細胞腫の 1 例。乳癌の臨 8(3): 445-450(1993)田中礼子, 山崎喜代美, 山下共行, 岡本高宏, 伊藤悠基夫, 泉雄 勝, 小原孝男, 相羽元彦