

(4)

氏名(生年月日)	小 ^オ 野 ^ノ 田 ^ダ 教 ^{ノリ} 高 ^{タカ}
本籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	甲第173号
学位授与の日付	平成元年3月17日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Study on growth-regulating factors in a human thyroid cancer cell line (ヒト甲状腺癌細胞株の増殖に対する増殖因子の役割についての研究)
論文審査委員	(主査) 教授 鎮目 和夫 (副査) 教授 笠島 武, 教授 浜野 恭一

論文内容の要旨

目的

近年各種腫瘍細胞増殖に、自ら産生する増殖因子が関与することが注目されているが、甲状腺癌における報告は無い。そこでヒト甲状腺乳頭癌細胞株(Tc細胞)を用いて、*in vitro*の系で細胞増殖に対する auto-crine growth regulation の有無につき検討を加えた。

実験材料及び方法

Tc細胞は、抗生剤及び4%ウシ胎児血清(FCS)含有RPMI1640培地で維持し、実験目的に応じて無血清の0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)含有培地を用いた。DNA合成は、³H-サイミジンの取り込みを指標とした。培養上清中のインスリン様成長因子I(IGF-I)は、酢酸で抽出後RIAで測定し、ゲル濾過にはセファデックスG-50カラムを用いた。培養上清中の transforming growth factor (TGF) 活性の測定には、軟寒天培地中での正常ラット腎細胞のコロニー形成能を指標とした。

結果及び考察

Tc細胞には、Type IのIGF及び上皮成長因子(EGF)受容体が存在した。FCSは0.5~4%の範囲内で濃度依存性に細胞増殖を促進し、また無血清培地でも細胞は増殖した。外因性に加えたIGF-Iは、1.25~125ng/mlの生理的濃度の範囲内で濃度依存性にDNA合成、細胞増殖共に促進し、125ng/mlの濃度では、4日後に細胞数は対照の220%に増加した。また6.25ng/mlの濃度のEGFにより、細胞数は4日後に対照の160%に増加した。IGF-IとEGFとを同時に作

用させると、さらに相加的な効果を得た。一方Tc細胞は増殖因子を含まない無血清の培地でも増殖することから、この細胞自身が自己の増殖に必要な因子を産生することが示唆された。そこで培養上清をIGF-IのRIAで測定したところ、その希釈曲線は標準曲線と平行であり、培養上清をゲル濾過すると、IGF-I活性は合成IGF-Iと同一部位に溶出された。さらにノーザンブロットで検討したところ、IGF-IのmRNAの発現が確認された。以上より、Tc細胞はIGF-Iを産生することが判明した。次にTc細胞の産生するIGF-Iが実際に自己増殖因子として作用するか否かを検討するために、抗IGF-I受容体抗体(α IR₃)を細胞に作用させたところ、細胞の増殖は最大53%抑制され、この効果は可逆的であった。培養上清にはEGFは検出されなかったが、EGFと共通の受容体に作用するTGF- α 様生物活性を認めた。今回の成績は一つの株細胞で得られたものであり、これがすべての甲状腺癌に適合するか否かは今後の課題であるが、一部の甲状腺乳頭癌の増殖にIGF-Iの関与することが判明した。

結論

少なくとも一部の甲状腺乳頭癌細胞は、IGF-I及びTGF- α を産生し、特にIGF-Iが自己増殖因子として作用することをはじめて明らかにした。

論文審査の要旨

本論文は、ヒト甲状腺乳頭癌細胞株を用いて、*in vitro* の系で細胞増殖に対する autocrine growth regulation の有無につき検討し、少なくとも一部の甲状腺乳頭癌細胞は、IGF-I 及び TGF- α を産生し、特に IGF-I が自己増殖因子として作用することをはじめて明らかにしたもので、医学上価値あるものと認める。

主論文公表誌

ヒト甲状腺癌細胞株の増殖に対する増殖因子の役割
についての研究

東京女子医科大学雑誌 第59巻 第4号
322~332頁 (平成元年4月25日発行)

副論文公表誌

1) Phorbol ester pretreatment attenuates the

growth hormone (GH) response to GH-releasing factor in cultured rat pituitary cells (フォルボルエステル前処置培養ラット下垂体における GRF による GH 分泌の低下)

J Endocrinol 118 423~428 (1988)