

学位授与番号	医博乙第1540号
学位授与年月日	平成13年9月19日
氏名	川村 泰一
学位論文題目	Significance of integrin $\alpha 2 / \beta 1$ in peritoneal dissemination of a human gastric cancer xenograft model (ヒト胃癌培養細胞株を用いた腹膜播種モデルにおけるインテグリン $\alpha 2 / \beta 1$ の意義)
論文審査委員	主査 教授 三輪 晃一 副査 教授 磨伊 正義 教授 佐藤 博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

腹膜播種は胃癌に高頻度に見られる転移再発形式であるため、その成立機序の解明は重要課題である。本研究ではヒト胃癌培養細胞株 MKN-45 から作製した高度腹膜播種株(以下 MKN-45-S.C.)をヌードマウス腹腔内に移植することで腹膜播種モデルをつくり、腹膜播種の形成機序を分子生物学的に検討することを目的とした。MKN-45-S.C.と腹膜播種巣中の癌細胞(以下 MKN-45-D)、腹水中の遊離癌細胞(以下 MKN-45-P)を材料とし RT-PCR 法、Western blot 法を用いて腹膜播種に特異的な癌関連遺伝子を検索するとともに、抗インテグリン抗体を用いて MKN-45-P 細胞の基底膜構成成分への接着阻害効果を検討した。また、他のヒト胃癌培養細胞株を用いて同様の手法で腹膜播種を形成させ、腹膜播種の成立頻度およびインテグリン遺伝子の発現も比較した。その結果は以下のように要約される。

- 1) インテグリン  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\beta 1$  の発現は m-RNA および蛋白レベルで、MKN-45-S.C. に比べて MKN-45-P 細胞と MKN-45-D 細胞で亢進していた。
- 2) MKN-45-P 細胞と基底膜構成成分との接着は、抗インテグリン  $\alpha 2$  抗体、抗インテグリン  $\beta 1$  抗体の投与で有意に抑制された。
- 3) MKN-45-P 細胞を単独でヌードマウスの腹腔内に移植した群(第 I 群)とさらにマウス IgG 抗体を追加投与した群(第 II 群)と抗インテグリン  $\beta 1$  抗体を追加投与した群(第 III 群)の 3 群間で比較したところ、第 III 群で有意な生存期間の延長を認めた。
- 4) MKN-45-P 細胞移植後 5 日目にヌードマウスを犠牲死させ、大網の腹膜播種形成状態を観察すると、第 I 群に比較して、第 III 群は腹膜下基底膜への癌細胞の接着が著明に抑制された。
- 5) 6 種類のヒト胃癌培養細胞株を用いた腹膜播種モデルでは、MKN-45 系では他の系と比較して高率(67%)に腹膜播種を形成し、インテグリン  $\alpha 2$  の発現が亢進していた。

以上の結果より、MKN45を用いた腹膜播種モデルでは、癌細胞のインテグリン  $\alpha 2 / \beta 1$  を介した基底膜への接着が、腹膜播種の初期過程で重要であることが明らかになった。

本研究は、胃癌の再発形式で最も多い腹膜播種の初期相を分子生物学的に解明した報告であり、腫瘍外科学の発展に寄与する価値ある論文と評価された。