



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	卵巣癌のゴナドトロピン放出因子とその受容体の生物学的意義に関する研究(内容の要旨(Summary))
Author(s)	大野, 元
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学)甲第281号
Issue Date	1994-03-16
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14842

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本籍)	大野元(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第281号
学位授与日付	平成6年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	卵巣癌のゴナドトロピン放出因子とその受容体の生物学的意義に関する研究
審査委員	(主査)教授 玉舎輝彦 (副査)教授 高見剛 教授 野澤義則

論文内容の要旨

ゴナドトロピン放出因子(Gn-RH)は、下垂体に作用しゴナドトロピンを分泌する。近年、Gn-RHが卵巣を含めた末梢組織に作用することが明らかにされている。このことは、これまで有効な内分泌学的治療法が確立されていない卵巣癌にGn-RH療法が有効である可能性を示唆する。そこで本研究は、卵巣癌治療におけるGn-RH療法の第一歩として、卵巣癌においてGn-RHの産生能とGn-RH受容体の存在を検討し、Gn-RHの生物学的意義を明らかにすることを目的とした。

研究方法

対象は、手術的に摘出した粘液性嚢胞腺癌3例、漿液性嚢胞腺癌2例、未分化胚細胞腫1例、粘液性嚢胞腺腫1例、正常卵巣2例、満期正常胎盤2例、卵巣癌細胞SK-OV-3とした。

Gn-RHの産生は、ラジオイムノアッセイおよび生物学的測定法により検討した。ラジオイムノアッセイにより組織中のGn-RHの濃度を測定した。生物学的活性は、組織よりペプチドを抽出し、これを顆粒膜細胞に加え産生されたイノシトールリン酸を測定することにより求めた。Gn-RHmRNAの発現は、RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)により検出した。

Gn-RH受容体は、 $[^3\text{H}]$ Gn-RHの結合能とRT-PCRにより検出した。Gn-RH受容体とカップルした膜現象は、イノシトールリン脂質代謝(イノシトールリン酸の産生)により検討した。

結果

- 1) 粘液性嚢胞腺癌組織および卵巣癌細胞SK-OV-3よりGn-RHが検出され、その濃度は、それぞれ $0.8 \pm 0.12 \text{ pg/mg protein}$ および $0.92 \pm 0.17 \text{ pg/mg protein}$ であった。一方、正常卵巣および胎盤では検出されなかった。
- 2) 2例の粘液性嚢胞腺癌より抽出したペプチドは、Gn-RHの場合と同様にラット顆粒膜細胞におけるイノシトールリン脂質代謝を活性化した。
- 3) Gn-RHmRNAの発現は、2例中2例の粘液性嚢胞腺癌、1例中1例の漿液性嚢胞腺癌、SK-OV-3細胞、未分化胚細胞腫で認められたが、粘液性嚢胞腺腫、正常卵巣、胎盤では検出できなかった。
- 4) 2例の粘液性嚢胞腺癌より調製した形質膜に、Gn-RHの特異的受容体が存在した($K_d=8.0 \text{ nM}$, $B_{max}=0.1 \sim 0.2 \text{ pmol/mg protein}$)。
- 5) Gn-RH受容体mRNAの発現は、2例中2例の粘液性嚢胞腺癌、1例中1例の漿液性嚢胞腺癌、SK-OV-3細胞で認められたが、女性白血球では検出できなかった。
- 6) $[^3\text{H}]$ イノシトールでラベルした粘液性嚢胞腺癌組織より形質膜を調製し、Gn-RHを加えるとイノシトールリン酸の産生が亢進した。つまり、ホスホリパーゼC活性が認められた。
- 7) SK-OV-3細胞においてGn-RHの持続刺激によりGn-RHの反応性(ホスホリパーゼC活性)が低下した。

以上の結果から、卵巣癌は生物学的活性を持ったGn-RHを産生するとともに、Gn-RH受容体を有していることが明らかになった。つまり、卵巣癌におけるGn-RHのオートクリン増殖機構の存在を示唆するものである。Gn-RH受容体の活性化はイノシトールリン脂質代謝を亢進する。イノシトールリン脂質代謝は細胞増殖に関与

しており、Gn-RHは、細胞増殖を亢進すると考えられる。Gn-RHとイノシトールリン脂質代謝を介したオートクリン増殖機構が、卵巣癌の発育の一部を担っている可能性がある。Gn-RHアナログは、Gn-RHの受容応答を脱感作(ダウンレギュレーション)したが、結果的に増殖抑制作用を発揮することが推測される。このことは、臨床的にも、卵巣癌の進行例や化学療法の無効例にGn-RHアナログが直接腫瘍に作用し、抗増殖作用が得られる可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

申請者 大野元は、卵巣癌におけるGn-RHの産生およびGn-RH受容体の発現を証明した。このことは、単にGn-RHの生物学的な作用を明らかにしたのみでなく、内分泌学的な癌治療の発展に寄与する可能性が大きい。

[主論文公表誌]

卵巣癌のゴナドトロピン放出因子とその受容体の生物学的意義に関する研究

岐阜大医紀 42 (2) : 掲載予定 1994