

および癌細胞培養上清などから分離されており、癌細胞の自律性増殖を司る因子として細胞成長因子は注目されている。また、腎細胞癌は腎尿細管細胞から発生することが知られており、その増殖因子に対する応答の有無を解明し正常尿細管細胞と比較することで癌細胞の増殖機構を知ることができると考え、三種類の培養腎癌細胞の成長因子に対する応答を調べて見た。

#### 対象および方法

- 1) ACHN, VMRC-RCW, NTの3種類の腎癌細胞を血清を加えた培地で培養し、24時間後に洗浄し、更に無血清培地で24時間培養して、その培養上清を集めた。
- 2) 上記の3種類の培養細胞に、4種類の細胞成長因子 (EGF, basic FGF, TGF- $\beta$ , insulin) および前に集めていたそれぞれの培養上清を加えた。
- 3) その20時間後に [ $^{125}$ I]-deoxyuridineを加え、4時間後にその取り込みを測定し、DNA合成を調べた。

#### 結果

- 1) どの腎癌培養細胞においてもその培養上清によるDNA合成促進は、はっきりとは認められず、いずれの培養腎癌細胞においても無血清培地下ではautocrine growth factorを分泌しているとは考えにくかった。
- 2) すべての細胞成長因子は、各腎癌培養細胞のDNA合成を容量依存性に促進した。特に、EGF, basic FGFはACHN, NTのDNA合成を血清より強く促進した。VMRC-RCWでは、いずれの細胞成長因子の増殖作用も弱かったが、血清により強く促進された。

#### 考案

腎尿細管細胞の増殖を高める細胞成長因子としてはEGF, FGFなど多数の成長因子があり、また、TGF- $\beta$ は腎尿細管の増殖を抑制する因子として知られている。しかし、我々の結果では、TGF- $\beta$ は尿細管細胞由来である腎癌細胞の増殖促進作用をやや弱いながらも持ち、腫瘍化することにより本来、尿細胞細胞が持っているTGF- $\beta$ により細胞増殖が抑制されるという性質が消失してしまうことが解った。このように、癌細胞が成長抑制因子の作用を受けなくなることが、そのtransformed phenotypeのひとつであると考えられる。FGFも腎癌培養細胞のDNA合成を高めた。腎細胞癌はhypervascularな型をとるものが多く、FGFは、血管内皮細胞の成長を促進して、腎癌の血管増生に関与するとともに、腎癌そのものの成長を促進しているかもしれない。

また、3種類の腎癌培養細胞の培養上清中には、その細胞自身の成長を強く促進するautocrine growth factor活性はほとんど認められなかった。これらのことより、腎癌培養細胞は、autocrine growthよりparacrine growthをしていると考えられた。

西村直樹 (長崎県) 昭和35年11月23日生

授与年月日 平成3年3月31日

主論文 培養腎癌細胞のDNA合成に対する上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子、 $\beta$ -トランスフォーミング成長因子およびインスリンの影響

論文内容の要旨

緒言

現在、種々の細胞成長因子が各臓器、尿中、癌組織、

## 論文審査の結果の要旨

西村直樹は、昭和60年3月長崎大学を卒業し、医師国家試験に合格した後、引き続き長崎大学医学部附属病院において2年間の臨床研修を終了後、昭和62年4月長崎大学大学院医学研究科に入学した。

大学院においては、外科系を修め泌尿器科学を主科目とし、所定の単位を取得し、泌尿器科学教室主任齊藤泰教授の指導を受け、学位論文「培養腎癌細胞のDNA合成に対する上皮成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子、 $\beta$ -トランスフォーミング成長因子およびインスリンの影響」を完成して、これを主論文として参考論文3篇を添えて医学研究科委員会に提出した。

医学研究科委員会は、平成3年2月6日の定例委員会において論文内容の要旨を検討し、上記の通り審査委員を選定した。委員は主査を中心として慎重審査の上、3月20日の定例委員会でその結果を報告した。

主論文は、腎尿管由来である腎細胞癌の増殖因子に対する応答を、正常尿管細胞と比較することによって、癌細胞の増殖機構を検討した。

対象および方法は、腎癌細胞のcell lineであるACHN, VMRC-RCW, NTの3種の腎癌細胞を血清を加えて培養後、洗浄し、無血清培地で24時間培養してその培養上清を集めた。これら3種類の腎癌細胞に、4種類の細胞成長因子、すなわち上皮成長因子(EGF)、塩基性線維芽細胞成長因子(basic FGF)、 $\beta$ -トランスフォーミング成長因子(TGF- $\beta$ )、インスリンおよび前に集めた培養上清を加えた。20時間後に<sup>125</sup>I-deoxyuridineを加え、4時間後にその取り込みを測定してDNA合成を調べた。

どの腎癌培養細胞でもその培養上清によるDNA合成促進作用は認められなかったことから、無血清培養下ではautocrine growth factorの分泌は考えられなかった。

4種類の細胞成長因子は、各腎癌培養細胞のDNA合成を容量依存的に促進し、EGF, basic FGFはACHN, NTのDNA合成を血清より強く促進した。

以上のことから、EGF, FGFなどの成長因子は、腎尿管細胞の増殖を高める成長因子とされているが、腎癌細胞の増殖も強く促進していた。TGF- $\beta$ は、正常尿管細胞の増殖を抑制する因子として知られているが、尿管細胞由来である腎癌細胞に対して、弱いながらも増殖促進的に働くことが判明した。このように癌化した細胞でも、EGF, FGFなどの増殖促進因子の働きが温存され、正常細胞で抑制的に働くTGF- $\beta$ が逆に促進的に働くことを発見し、腎癌細胞の増殖機構に新しい知見を与えた。

研究科委員会は、審査委員の報告にもとづきこれを討論に付して審議した結果、本論文は医学の進歩に貢

献するところ大であって学位に価するものとして合格と判定した。

審査担当者	主査	教授	齊藤	泰
	副査	教授	富田	正雄
	副査	教授	珠玖	洋