

33 癌細胞膜 uPA receptor 結合性 pro-uPA の cathepsin B による活性化機序

浜松医科大学

小林 浩, 金山尚裕, 鈴木一有, 長島園子,
天野真美子, 寺尾俊彦, 川島吉良

〔目的〕癌細胞から産生、分泌される urokinase - type plasminogen activator (uPA) は酵素学的に不活性の single-chain pro-uPA であり、これが plasmin, kallikrein により酵素学的に活性を有する high molecular weight-uPA に変換される。今回我々は、癌細胞自身の産生する cathepsin B が pro-uPA を活性化することを初めて見出した。〔方法〕recombinant pro-uPA との incubation 実験に用いた protease は plasmin, thrombin, elastase, collagenase, V8 protease, pronase, pepsin, cathepsin B, D, G, H, L である。uPA 酵素活性は合成基質 S-2444 および casein plaque assay を用いて測定した。各種酵素により分解された uPA polypeptides を reversed-phase HPLC により精製し、SDS-PAGE, Western blot, アミノ酸分析にて同定した。uPA receptor 結合能は癌細胞 (U937) を用いた Flow cytometry により解析した。〔成績〕Thrombin, elastase, pronase, pepsin, cathepsin L は pro-uPA を酵素学的に不活性の two chain uPA に変換した。一方、plasmin, cathepsin B, collagenase により活性型である HMW-uPA に変換された。Cathepsin B による pro-uPA の切断部位は plasmin と同じ Lys158-Ile159 だった。uPA receptor に対する cathepsin B-treated uPA の親和性は pro-uPA および HMW-uPA と相違を認めなかった。uPA receptor に結合した pro-uPA も soluble pro-uPA と同様、cathepsin B により HMW-uPA に変換された。〔結論〕癌細胞が産生した pro-uPA を癌細胞自身の cathepsin B がまず HMW-uPA に変換し (initiator として作用)、この HMW-uPA により plasminogen が plasmin に変換され、癌細胞が転移浸潤する機構が推定された。

34 悪性腹水由来の新しい腫瘍関連蛋白の特性解析と産婦人科諸種病態における臨床有用性の評価

北里大, 大和市立病院*

石川雅一, 馬嶋恒雄, 鋸持 稔, 安達敬一,
川内博人*, 中居光生

〔目的〕新しいがん発生蛋白が 織毛性腫瘍および非織毛性疾患に出現したところから、諸種の産婦人科病態における本蛋白の血中濃度を測定し、特に悪性腫瘍患者における本蛋白の血中レベルの臨床有用性を検討した。

〔方法〕特異抗血清はヒト胎盤精製標品を家兎を用いて作製した。本抗原および特異抗血清の解析には二重免疫拡散法, 免疫電気泳動法, 単純放射免疫拡散法などの方法を用いた。血中濃度測定はロケット免疫電気泳動法によった。正常月経婦人, 正常妊婦, 産婦人科諸種疾患患者血清 777 検体を血中レベルに応じて 3 群〔2.1 u/ml 以下, 2.1 - 5.0 u/ml (軽度上昇), 5.0 u/ml 以上 (高度上昇)〕に分類し各病態における動態を Mann-Whitney U-test によって検定した。

〔成績〕二重免疫拡散法では 759 検体中 160 検体 (21.1%) が陽性結果を示した。健常対照群は全例陰性で、その陽性率は良性卵巣腫瘍 2.6% (1/38), 子宮筋腫 11.7% (13/111), であったが卵巣癌, 子宮頸癌, 陰癌, 子宮内膜癌全体で 52% (13/25) と高率であった。ロケット法では健常対照群 (55) は全て 2.1 u/ml 以下を示した。子宮筋腫 (162), 良性卵巣腫瘍 (78) では軽度上昇はそれぞれ 9.3%, 20.5%, 高度上昇 4.3%, 15.4% であった。子宮内膜症では軽度 40%, 高度 24.4% と上昇率は前二者と著差を示した ($p < 0.001$)。悪性疾患 119 症例の高度上昇率は卵巣癌 65.4%, 子宮内膜癌 38.9%, 子宮頸癌 13.5%, 織毛性腫瘍では 55.3% (21/28) で、卵巣癌と最大の相関を示した。〔結論〕新しい腫瘍マーカーの一つとして、悪性腫瘍とくに卵巣癌および織毛性腫瘍の管理のモニター法として有用性が高い。