

Urinary trypsin inhibitor (UTI)の癌転移抑制作用と 手術・抗癌剤併用による治療効果

町立浜岡総合病院産婦人科

*浜松医科大学産婦人科学教室

篠原 弘光 小林 浩* 平嶋 泰之*
大井 豪一* 寺尾 俊彦*

Antimetastatic Therapy with Urinary Trypsin Inhibitor (UTI) in Combination with an Anticancer Agents

Hiromitsu SHINOHARA, Hiroshi KOBAYASHI*, Yasuyuki HIRASHIMA*,
Hidekazu OHI* and Toshihiko TERAO*

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamaoka Municipal Hospital, Shizuoka

**Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu*

概要 以前に報告した新規転移抑制剤としての urinary trypsin inhibitor (UTI)は in vitro および in vivo において癌の浸潤転移を抑制した。しかし、UTI そのものには抗腫瘍効果がないために転移の抑制による生存期間の若干の延長は期待できるが、治療による予後の改善は難しい。そこで今回我々は、マウスを用いて腫瘍の切除および抗癌剤との併用による治療効果について検討し、臨床応用への可能性を探った。

転移モデルとしてマウス Lewis Lung Carcinoma (3LL)肺転移巣を C57BL/6マウスの皮下移植により継代したものを使用した。マウス腹部皮下に3LL細胞を移植し、7, 14, 21日後に移植巣を切除、移植28日目に屠殺し肺転移コロニー数をカウントした。さらに、移植巣を切除したものに UTI and/or Etoposide を投与し同様に検討した。7日目切除群においては移植巣の切除のみで転移が起こらないものもあり治療効果では有意な差はみられなかったが、UTI 併用群では肺転移コロニー数は少なく転移抑制が確認された。さらに抗癌剤を併用することにより全例において治癒がみられた。14日目切除群では UTI の併用により転移は有意に抑制されており、治癒例はないものの、手術と UTI 併用の有効性が確認された。これは切除前および切除時に血管内に侵入していた細胞の侵出を抑制したためと思われる。一方、抗癌剤を併用した場合、抗腫瘍効果による生存期間の若干の延長はみられるが肺転移コロニー数に有意差はみられなかった。しかし、さらに UTI を併用することにより転移が抑制され治癒例もみられた。

以上 UTI の転移抑制作用は、手術および抗癌剤等との併用により進行癌モデルにおいても十分な治療効果が期待できる。

Synopsis We have demonstrated that urinary trypsin inhibitor (UTI) purified from human urine is able to inhibit lung metastasis of mouse Lewis lung carcinoma (3LL) cells in experimental and spontaneous metastasis models. In this study, we have investigated whether UTI in combination with an anticancer drug, Etoposide, can prevent tumor metastasis and have an enhancing therapeutic effect. Subcutaneous implantation of 3LL cells (1×10^6 cells) in the abdominal wall of C57BL/6 female mice resulted in lung metastasis and the death of all the animals within 42 days. Microscopic lung metastasis was established by day 14 after tumor cell inoculation, and surgical treatment alone after this time resulted in no cures. Surgical treatment on day 7 or day 14, followed by UTI administration (s.c., $500 \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$, days 7 to 13) for 7 days, led to a decrease in lung metastasis and prolonged survival compared with untreated animals. In addition, Etoposide treatment ($40 \mu\text{g}/\text{g}$, day 7, 11, 15) alone led to less primary tumor growth. The combination treatment of UTI with

Etoposide resulted in prolonged survival in the group of mice which received surgery on day 7 and day 14. The combination of an antimetastatic agent, UTI, with an anticancer drug, Etoposide, might therefore provide a therapeutically promising basis for antimetastatic therapy.

Key words: Urinary trypsin inhibitor (UTI) • Etoposide • Metastasis • Extravasation

緒言

癌の臨床にあたって治療経過中の転移がその予後を不良たらしめていることは明らかである。この癌細胞の転移の際、脈管内へ侵入 (intravasation)・脈管外へ侵出 (extravasation) する過程は必須であり、そのとき細胞外マトリックス (ECM) の破壊が重要であるとされている^{1)~13)}。また、種々のプロテアーゼによる ECM の破壊が癌患者の予後と相関しているとの報告も多い^{14)~18)}。そこでこれらのプロテアーゼの作用を抑制することにより癌の転移が抑制されれば癌の治療における新たな発展が期待される。我々は、生理的なプロテアーゼインヒビターである urinary trypsin inhibitor (UTI) に着目し癌細胞の浸潤転移抑制作用を *in vitro* および *in vivo* の実験において確認し報告してきた^{19)~22)}。我々の検討した UTI は癌細胞の膜結合性 plasmin を効率よく抑制することにより¹⁹⁾、plasmin による ECM の破壊および plasmin による matrix metalloproteinase (MMP) の活性を抑制することにより癌の転移を抑制することが確認された²⁰⁾。UTI 分子内の転移抑制部位を合成ペプチドを用いて検討した結果 C 末端側の RAFIQLWAFDAVKGK に浸潤抑制作用を認め、この部位は plasmin 抑制部位とも関連していた²⁰⁾。しかしながら、UTI そのものには抗腫瘍効果がないために動物実験モデルにおいては転移の抑制による若干の予後の延長はみられるが移植巣の増大に伴い、やがて死に至り、UTI 単独投与での臨床応用は困難であると思われる。そこで今回我々は、マウスを用いたモデルで、腫瘍の切除および抗癌剤の投与により移植巣の治療を行いつつ、プロテアーゼインヒビターとして UTI を投与し、転移の抑制という新しい癌治療のモデルを工夫した。この実験モデルにおける治療効果について検討し、臨床応用への可能性を探った。

研究方法

1. 転移モデルとしてマウス Lewis Lung Car-

cinoma (3LL) 肺転移巣を C57BL/6 マウス (5~8 週齢, メス; Charles River Japan) の皮下移植により継代したものを使用した。

また、以下の実験では比較する各群においては、同時期に購入した同一週齢のマウスに、単一の個体から採取した腫瘍の移植を行った。

2. UTI (2, 330U/mg) は持田製薬から提供されたものを使用し、生理的食塩水にて溶解し 500 μ g/100 μ l に調整して使用した。コントロールには生理的食塩水 100 μ l を使用した。これら薬剤は皮下移植した腫瘍と反対側の腹部皮下に注射した。

3. 皮下移植巣は周囲との境界が比較的明瞭な結節状の増殖をするため、腫瘍は表皮とともに周囲の組織と剝離した後、肉眼的に完全に切除した。この際腹膜に破綻を来したものは除外した。麻酔はネンプタール (ペントバルビタールナトリウム; ダイナボット社) を 50 μ g/g 左大腿部に筋注射し、不十分なときは 5 μ g/g ずつ追加した。切除後の皮膚は、3-0 TI-CRON (silicone treated polyester fiber; cardiopoint 社) にて縫合した。

4. 皮下移植巣の切除による肺転移抑制実験

まず手術操作の肺転移に及ぼす影響をみるため、マウス腹部皮下に 1×10^6 個の 3LL 細胞を移植したのに対して、7, 14, 21 日後に移植巣を切除し、移植 28 日目に頸椎脱臼にて屠殺し肺転移コロニー数を計測した (図 1)。

5. 皮下移植巣の切除と UTI and/or Etoposide の併用による肺転移抑制実験

手術操作による腫瘍の除去と UTI を併用する

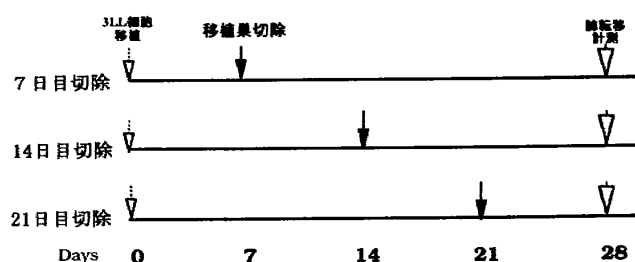


図1 移植巣切除スケジュール

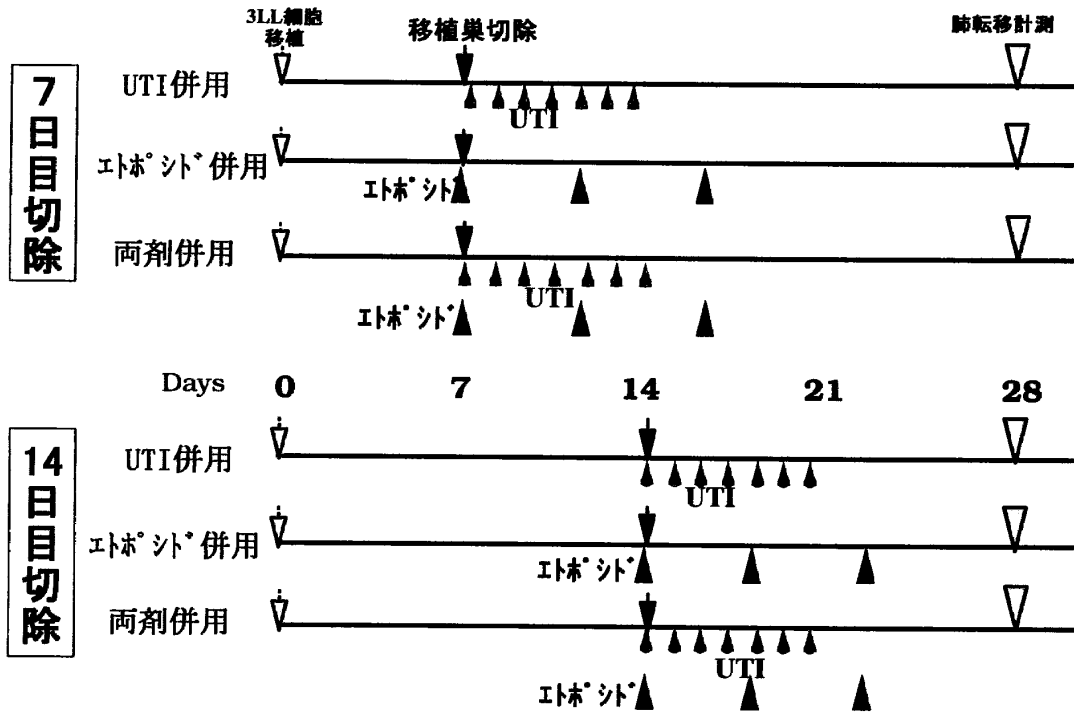


図2 移植巣切除と UTI and/or Etoposide 併用スケジュール
 UTI は $500\mu\text{g}/100\mu\text{l}/\text{mouse}/\text{day}$ を移植巣と反対側の腹部皮下に投与した。
 エトポシドは $40\mu\text{g}/\text{g}$ ($20\text{mg}/\text{ml}$) を4日ごとに3回腹腔内投与した。

ことによる肺転移への影響をみるため、7日目又は14日目に移植巣を切除したうえで、移植巣切除直後より UTI ($500\mu\text{g}/100\mu\text{l}/\text{mouse}/\text{day}$) を7日間連続皮下注したのものについて4.と同様に検討した(図2)。さらに、臨床の場合と同様に、手術による腫瘍の除去と抗癌剤による治療が行われた場合、UTI を投与することにより転移が抑制されるかどうか検討した。7日目又は14日目に移植巣を切除し、その直後より抗癌剤としてエトポシド(日本化薬, $100\text{mg}/5\text{ml}$) $40\mu\text{g}/\text{g}$ を4日間隔で3回腹腔内投与した群と、移植巣切除直後より UTI およびエトポシド投与を併用した群についても比較検討した(図2)。

6. 皮下移植巣の切除と UTI and/or Etoposide の併用による治療効果の検討

上記の各スケジュールについて移植後28日以降も屠殺せずに観察し、移植巣が再増殖してきたものおよび移植巣が再増殖をしないにも関わらず体重増加がみられず呼吸困難が出現した個体は頸椎脱臼にて屠殺し肺転移を確認し非治癒と判定した。また、120日間生存したのものに関しては屠殺の

うえ肺転移がないことを確認し治癒と判定した。手術療法および化学療法と UTI 併用による治療効果を見た。

研究成績

1. 移植巣の切除による比較

7日目切除群においてはまだ転移が起こっていないものもあり治癒例がみられた(無処置群転移コロニー数 55.1 ± 20.0 , 7日目切除群転移コロニー数 16.1 ± 24.0)。14日目切除群では移植巣は肉眼的に完全に切除されたにも関わらず治癒例はなく無処置群と比較しても肺転移コロニー数について有意差はみられなかった(14日目切除群転移コロニー数 44.6 ± 30.5)。これは移植後14日目にはすでに micrometastasis が起こっているためである。21日目切除群では移植巣の完全な摘除は不可能で肺転移コロニー数はむしろ悪化した(21日目切除群転移コロニー数 83.8 ± 18.8) (図3)。以上により、7日目切除群を早期癌モデル、14日目切除群を進行癌モデルとして解析した。21日目切除群は転移実験モデルとしては不適切と思われた。

2. 皮下移植巣の切除と UTI and/or Etoposide

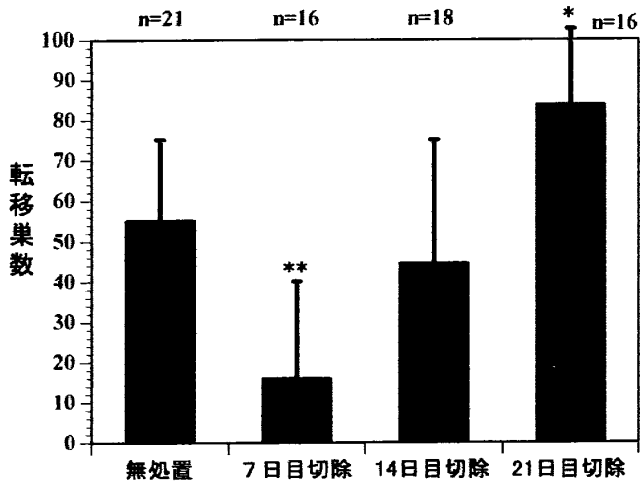


図3 移植巣切除時期の肺転移コロニー数に及ぼす影響

7日目切除群では12匹中5匹に転移がみられなかった。14日目切除群では肺転移に無処置群と比較して有意差はなかった。21日目切除群では移植巣の完全な切除は不可能で、むしろ肺転移コロニー数の増加が認められた。mean+SDを示した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ は無処置群と各群間の有意差を示す(t検定)。

の併用による肺転移抑制効果

7日目切除の場合(図2上段)移植巣切除のみの群でも無処置群に比して肺転移が抑制されたが(無処置群転移コロニー数 53.3 ± 21.0 , 切除群転移コロニー数 31.5 ± 18.6) (図4左), UTIを併用した群ではさらに転移の抑制がみられた(UTI併用群転移コロニー数 18.1 ± 14.4)。また, UTI又はエトポシドを単独で使用した群に比してもUTIとエトポシド両剤を併用した群では肺転移コロニー数は少なく(エトポシド併用群転移コロニー数 22.3 ± 18.7 , 両剤併用群転移コロニー数 1.6 ± 2.1) (図4左), 12匹中10匹には全く転移が確認できなかった。

14日目切除の場合(図2下段)移植巣切除のみでは転移が抑制されなかったが(無処置群転移コロニー数 58.4 ± 28.7 , 14日目切除群転移コロニー数 52.2 ± 26.9), UTIを併用することにより肺転移が抑制された(UTI併用群転移コロニー数 33.1 ± 21.0) (図4右)。エトポシド単独では抗腫瘍効果はあるが、浸潤転移の抑制作用がないため転移は抑

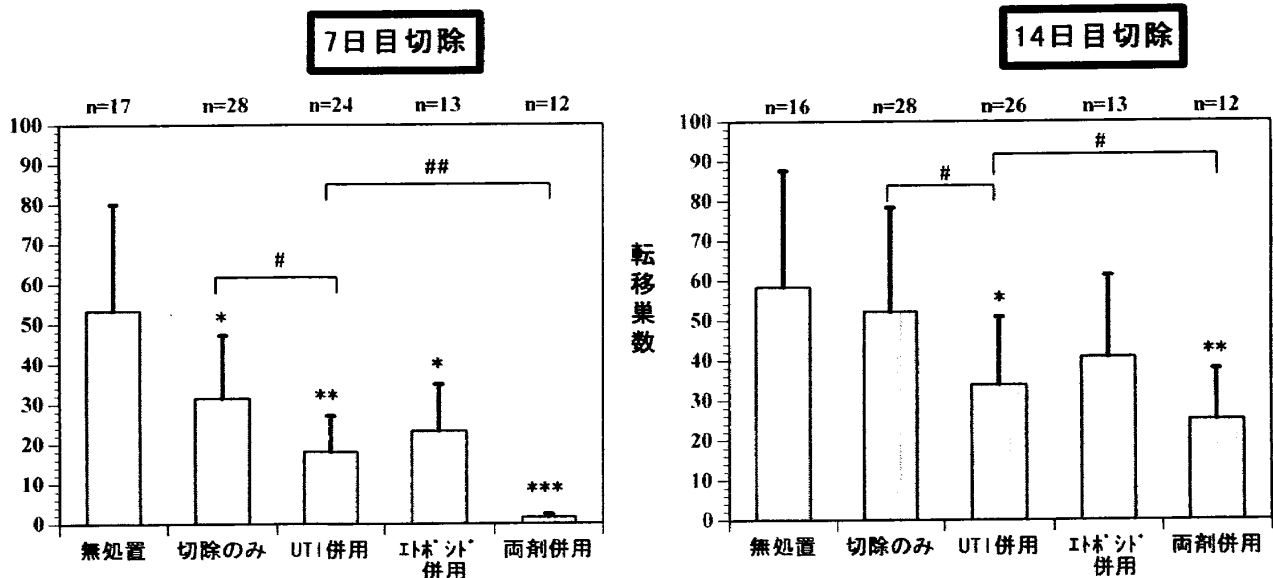


図4 腫瘍切除における肺転移にUTI and/or Etoposide併用の及ぼす影響

7日目切除群では移植巣切除のみでも肺転移が起こらないものもあるが(11匹中5匹), UTIを併用することによりさらに転移は抑制された。14日目切除群においては切除のみでは転移は無処置群と有意差はなかったが, UTIを併用することにより抑制された。14日目切除群ではエトポシド単独では転移は抑制されない。7日目切除群14日目切除群ともに移植巣の切除にUTIおよびエトポシドの両剤を併用することにより著明な転移抑制が得られた。mean+SDを示した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ は無処置群と各群間の有意差を示す。# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ は各群間の有意差を示す(t検定)。

表1 各スケジュールにおける治癒率

	無処置群	移植巣切除のみ	UTI 併用	エトポシド併用	両剤併用
移植後7日目 移植巣切除	0% (0/16)	85% (11/13)	80% (8/10)	69% (9/13)	100% (12/12)
移植後14日目 移植巣切除	0% (0/12)	0% (0/12)	0% (0/13)	23% (3/13)	50% (6/12)

制されないが(エトポシド併用群転移コロニー数 40.9 ± 28.0), UTI と併用することにより転移の抑制が確認された(両剤併用群転移コロニー数 25.2 ± 21.9) (図4右).

3. 皮下移植巣の切除と UTI and/or Etoposide の併用による治療効果

7日目に移植巣を切除した場合(図2上段), 移植後28日以降も観察したところ, 切除のみ, 切除に UTI あるいはエトポシドを単独で併用した場合でも治癒例がみられたが, 切除のみに比して有意な治癒率の向上はみられなかった(χ^2 検定, $p < 0.05$). しかし, 両剤を併用した場合では全例で治癒がみられた(表1上段).

14日目に移植巣を切除した場合(図2下段)においては, 移植巣の切除のみあるいは UTI 併用群においては治癒例はなかった(表1下段)が, エトポシドを併用した群では, 抗腫瘍効果によると思われる治癒例がみられた. さらに両剤を併用したものでは, 半数に治癒例がみられ, 有意な治癒率の向上が認められ(χ^2 検定, $p < 0.01$), 併用による治療効果の増強が期待できることが確認された.

考 案

UTI は in vitro および in vivo の実験において腫瘍の浸潤転移を抑制することが確認されたが, UTI そのものには抗腫瘍効果がないために in vivo のモデルにおいて個体は腫瘍の進行によりやがて死に至る²⁰⁾. そこで我々は移植巣の切除およびエトポシド投与の抗腫瘍療法と UTI の転移抑制作用を併用することによる治療効果について検討した. 移植後7日~14日には肉眼的には肺転移は証明できないが, 腫瘍を完全に切除しても7日目切除では一部の例に, 14日目切除ではすべてに28日目には転移巣が形成されており, 7日目切除を早期癌モデル, 14日目切除を進行癌モデルと

考えることができる. 21日目では転移コロニーがすでに形成されており, 移植巣の完全な切除も不可能で, 手術侵襲による宿主の体力の低下によると思われる転移巣の増加をみることににより, 予後の悪化をみるため実験モデルとしては不適切であった.

早期癌モデルにおいては, UTI 併用群では移植後28日目の肺転移コロニー数は有意に少なく転移が抑制された. しかし, 移植巣の切除のみでも転移が起こらないものもあり治療効果に有意差はみられなかった. さらに抗癌剤を併用することにより全例(12/12)において治癒がみられた. 進行癌モデルにおいては UTI の併用により転移は有意に抑制されており, 治癒例はないものの, 手術との併用の有効性が確認された. 切除前および切除時に血管内に侵入した細胞の侵出が抑制されたためと思われる. また抗癌剤単独の併用では抗腫瘍効果によると思われる生存期間の延長はみられるが転移数に有意な差はみられなかった. しかし, UTI とエトポシドの併用により転移も抑制され進行癌モデルにおいても半数(6/12)に治癒例がみられている. これらのことより UTI の転移抑制作用は, 手術および抗癌剤等との併用により十分な治療効果が期待でき, 癌治療の補助療法として効果的であると考えられる. 今回マウスに使用した UTI は体重でヒトに換算した場合200万~250万 U/day の投与となり, 臨床応用の際に不可能な量ではないと考えられる.

癌細胞膜に UTI が特異的に結合することから UTI 結合蛋白あるいはレセプターの存在を示唆するデータが得られているため現在この物質の精製を行っているところである. この物質が同定されれば, より効果的に UTI を癌細胞に取り込ませる方法も考えられる(Target 療法, ミサイル療

法)。

従来より UTI は癌や炎症性疾患で血中に上昇することが知られている^{23)~27)}。これは生体の acute phase 的な反応と理解されてきたが、生体が内因性 UTI を分泌することによりこれらの疾患に対する防御として作用している可能性が示唆される^{23)~27)}。UTI の前駆体である inter- α -inhibitor (I α I) には転移抑制作用はないので、生体では癌や炎症のごく近辺で I α I から UTI への変換が起こっている可能性がある²¹⁾²²⁾²⁸⁾²⁹⁾。これらのメカニズムが解明されれば内因性に UTI を分泌させる方法も考えられる。

今後 UTI の転移抑制を期待するための至適投与量および投与形態をさらに検討し臨床応用を考えたい。臨床応用としては、転移のみられない症例において手術の前後に投与することにより手術操作による転移の予防に用いたり、術前および術後の化学療法に併用し治療経過中の転移を抑制する目的で使うなどの従来の癌治療の補助的な使用が有望であろう。

文 献

1. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 1980; 284: 67-68
2. Liotta LA, Steeg PS, Stettler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-336
3. 岡田知子, 三井洋司. 血管内皮細胞と癌細胞の転移. *血栓止血誌* 1992; 3: 12-21
4. Koivunen E, Ristimäki A, Ikonen O, Osman S, Vuorio M, Stenman VH. Tumor-associated trypsin participates in cancer cell-mediated degradation of extracellular matrix. *Cancer Res* 1991; 51: 2107-2112
5. Sugihara S, Yamamoto T, Tsuruta J, Tanaka J, Kambara T, Hiraoka T, Miyauchi Y. Serine protease-induced enhancement of blood-borne metastasis of rat ascites tumor cells and its prevention with deoxyribonuclease. *Br J Cancer* 1990; 62: 607-613
6. Orth K, Madison EL, Gething M-J, Sambrook JF, Herz J. Complexes of tissue-type plasminogen activator and its serpin inhibitor

- plasminogen-activator inhibitor type 1 are internalized by means of the low density lipoprotein receptor-related protein/ α 2-macroglobulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7422-7426
7. 宮崎 香, 越川直彦, 船橋佳谷乃, 加藤靖正, 安光英太郎, 梅田 誠. 癌細胞が分泌するプロテアーゼとそのインヒビター. *組織培養* 1992; 18: 280-285
8. Skriver L, Larsson L-I, Kielberg V, Nielsen LS, Andersen PB, Kristensen P, Dano K. Immunocytochemical localization of urokinase type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J Cell Biol* 1984; 99: 753-758
9. Redwood SM, Liu B C-S, Weiss RE, Hodge DE, Droller MJ. Abrogation of the invasion of human bladder tumor cells by using protease inhibitor(s). *Cancer* 1992; 69: 1212-1219
10. Fujita S, Suzuki H, Kinoshita M, Hirohashi S. Inhibition of cell attachment, invasion and metastasis of human carcinoma cells by anti-integrin β 1 subunit antibody. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1317-1326
11. Nakanishi H, Takenaga K, Oguri K, Yoshida A, Okayama M. Morphological characteristics of tumours formed by Lewis lung carcinoma-derived cloned cell lines with different metastatic potentials: Structural differences in their basement membranes formed in vivo. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 420: 163-170
12. Alvarez OA, Carmichael DF, DeClerck YA. Inhibition of collagenolytic activity and metastasis of tumor cells by recombinant human tissue inhibitor of metalloproteinases. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 589-595
13. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 899-903
14. Heiss MM, Babic R, Allgayer H, Gruetzner KU, Jauch KW, Loehrs U, Schildberg FW. Tumor-associated proteolysis and prognosis: New functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2084-2093
15. Kuhn W, Pache L, Schmalfeldt B, Dettmar P, Schmitt M, Janiche F, Graeff H. Urokinase (uPA) and PAI-1 predict survival in advanced ovarian cancer patients (FIGO III) after radical surgery and platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 401-409

16. *Foekens JA, Schmitt M, van Putten WL, Peters HA, Kramer MD, Janicke F, Klijn JG.* Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1648-1658
17. *Pedersen H, Grondahl-Hansen J, Francis D, Osterlind K, Hasen HN, Dano K, Brunner N.* Urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 120-123
18. *Kobayashi H, Fujishiro S, Terao T.* Impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 on prognosis in cervical cancer of the uterus. *Cancer Res* 1994; 54: 6539-6548
19. *Kobayashi H, Shinohara H, Takeuchi K, Itoh M, Fujie M, Saitoh M, Terao T.* Inhibition of the soluble and the tumor cell receptor-bound plasmin by urinary trypsin inhibitor and subsequent effect on tumor cell invasion and metastasis. *Cancer Res* 1994; 54: 844-849
20. 篠原弘光, 小林 浩, 平嶋泰之, 大井豪一, 寺尾俊彦. Urinary trypsin inhibitor (UTI) による癌の浸潤・転移抑制機序. *日癌治誌* 1996; 31: 186-195
21. *Kobayashi H, Shinohara H, Ohi H, Sugimura M, Terao T, Fujie M.* Urinary trypsin inhibitor (UTI) and fragments derived from UTI by limited proteolysis efficiently inhibit tumor cell invasion. *Clin Exp Metastasis* 1994; 12: 117-128
22. *Kobayashi H, Fujie M, Shinohara H, Ohi H, Sugimura M, Terao T.* Effects of urinary trypsin inhibitor on the invasion of reconstituted basement membranes by ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 1994; 57: 378-384
23. 桑島士郎, 野田忠文, 和泉良仁, 喜多尾浩代, 中恵一, 奥田 清. 尿中トリプシンインヒビターの急性相反応からの検討. *臨床病理* 1992; 40: 751-755
24. *Okabe H, Irita K, Kurosawa K, Tagawa K, Koga A, Yamakawa M, Yoshitake J, Takahashi S.* Increase in the plasma concentration of reduced glutathione observed in rats with liver damage induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine: Effects of ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor. *Circ Shock* 1993; 41: 268-272
25. *Hirano T, Manabe T, Tobe T.* Effect of urinary trypsin inhibitor on pancreatic cellular and lysosomal fragility in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 660-664
26. *Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T.* Urinary trypsin inhibitor has a protective effect on the amnion. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38: 169-172
27. *Murata A, Toda H, Uda K, Hayashida H, Kato T, Nakagawa H, Yokoyama S, Morishita H, Yamakawa T, Hirose J.* Protective effect of recombinant neutrophil elastase inhibitor (R-020) on sepsis-induced organ injury in rat. *Inflammation* 1994; 18: 337-347
28. *Dengler R, Eger G, Lottspeich F, Plewan A, Ogilvie A, Emmerich B.* Proteolytic inactivation of alpha 1-proteinase inhibitor in vivo: Detection, characterization and quantitation of the main fragment excreted in the urine of leukemia patients. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1992; 373: 581-588
29. *Kobayashi H, Gotoh J, Kanayama N, Hirashima Y, Terao T, Sugino D.* Inhibition of tumor cell invasion through matrigel by a peptide derived from the domain II region in urinary trypsin inhibitor. *Cancer Res* 1995; 55: 1847-1852

(No. 7899 平9・10・6 受付)