慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	The Relationship Between Bone Metastasis from Human Breast Cancer and Integrin αvβ3 Expression.
Sub Title	乳癌骨転移とインテグリンαvβ3の発現の関係
Author	高山, 伸
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.22-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0022

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

The Relationship Between Bone Metastasis from Human Breast Cancer and Integrin $\alpha_v\beta_3$ Expression.

（乳癌骨転移とインテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現の関係）

髙　山　　伸

内容の要旨

【背景】　接着因子は、細胞間の接着や癌細胞と細胞外基質との相互作用に必要であり、転移の成立に関わっている。インテグリン$\alpha_v\beta_3$が過剰発現している乳癌細胞が、骨基質に接着することにより、破骨細胞との相互作用によって骨吸収を促進し、生着する空間を生み出しているという仮説のもとに、乳癌骨転移とインテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現の関係を検討した。

【方法】　①ヒト乳癌細胞培養株におけるインテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現を検討する。

②インテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現の有無による骨転移形成率の差をラット骨転移モデルを用いて検討する。

【結果】　免疫組織染色、flow cytometry、RT-PCRの検討から、インテグリン$\alpha_v\beta_3$を発現していたのは、MDA-MB-231とMDA-MB-435の二つの細胞株であった。ラット骨転移モデルにおいて、インテグリン$\alpha_v\beta_3$を発現しているMDA-MB-231とMDA-MB-435は、それぞれ81.8%（9/11例）と80.0%（8/10例）と高率に骨転移を形成したが、インテグリン$\alpha_v\beta_3$を発現していないMKL-4では11.0%（1/9例）と低率であった。

【考察】　四種類のヒト乳癌細胞株を用いて様々な方法でインテグリンの発現を検討したが、インテグリン$\alpha_v\beta_3$とインテグリン$\alpha_2\beta_1$の発現に違いがあることが示された。インテグリン$\alpha_2\beta_1$は、全ての乳癌細胞株に発現しており、その欠失は乳癌の浸潤性と関係していると言われているが、今回の検討では骨転移との関係は見出せなかった。一方、ラット骨転移モデルを用いた検討では、MDA-MB-231とMDA-MB-435の二つの細胞株において、高頻度で骨転移を形成した。この事は、癌転移におけるseed and soil theoryの理論を裏付ける結果となった。すなわち、二つの乳癌細胞株は、インテグリン$\alpha_v\beta_3$のリガンドである骨基質（オステオポンチンを有する）が存在するために同部位に接着し、破骨細胞や間質細胞との相互作用を介して転移巣を形成することが想定された。従って、骨転移の形成にインテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現は極めて重要であることが示された。また、インテグリン$\alpha_v\beta_3$の抑制が骨転移に与える影響を検討するために、インテグリン$\alpha_v\beta_3$のリガンド結合部位であるRGD (arg-gly-asp) ペプチドを有するechistatinを投与したところ、ラット骨転移モデルにおいては骨転移の形成を抑制した。これは、骨転移の形成とインテグリン$\alpha_v\beta_3$が密接に関係している事を裏付ける結果となった。

インテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現しているヒト乳癌細胞株が、骨基質に接着する能力を獲得する可能性が示されたが、インテグリン$\alpha_v\beta_3$と骨転移の関係の詳細はまだ明らかではなく、さらなる研究が必要である。

論文審査の要旨

乳癌が骨に強い転移能を有する病態像は明らかでない。一般的に転移の成立には標的臓器の微細環境が密接に関与しており、骨転移においても、破骨細胞の活性化が不可欠である。本研究は、癌の転移に深く関わっている接着因子インテグリンに着目し、「インテグリン$\alpha_v\beta_3$（以下$\alpha_v\beta_3$）が過剰発現している乳癌細胞が、骨基質に接着することにより、破骨細胞との相互作用によって骨吸収を促進し、生着する空間を生み出している。」という骨転移成立の仮説のもとに行われた。主論文の内容に加え、骨転移を有する臨床検体においても$\alpha_v\beta_3$が高率に発現する傾向が示され、乳癌骨転移と$\alpha_v\beta_3$の発現の関連性が示唆された。

審査ではまず、実験方法に関しての質問がなされ、細胞培養株の免疫染色の手順や判定基準、ラット骨転移モデルにおける転移の判定基準などの確認がなされた。

次に、癌細胞は最初に骨髄に入り込み、微小転移を形成するので、骨基質に接着するという「仮説」は成り立たないのではないかとの指摘を受けた。骨髄の微小転移は骨転移の初期像であるが、骨髄転移がそのまま骨転移とはならない。最初に骨髄転移を生ずる過程に関しては、さらなる研究を要すると思われるが、微小転移を形成した後に、どのようにして骨基質、骨環境に留まり、周囲との相互作用によって増殖し、骨転移が成立するかが臨床上重要であり、この過程において$\alpha_v\beta_3$の発現は重要であると説明された。

続いて、溶骨性転移と造骨性転移のメカニズムについて質問がなされた。仮説では癌細胞と破骨細胞の直接的な相互作用に着目しているが、もう一つの間接的な相互作用によると説明された。つまり、癌細胞と破骨細胞の相互作用を仲介する骨芽細胞が存在し、骨芽細胞からの破骨細胞刺激因子の発現の違いにより溶骨性転移と造骨性転移が生じると回答された。また、副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTHrP）の関与も考察に加えることが望ましいという示唆があった。

最後に、なぜ$\alpha_v\beta_3$に着目したかとの質問がなされた。乳癌骨転移巣において$\alpha_v\beta_3$が癌細胞に高発現していたという報告があり、また、破骨細胞が$\alpha_v\beta_3$を介してオステオポンチンを認識し、骨基質を溶解していることから、乳癌骨転移の形成と$\alpha_v\beta_3$の関係に着目したと回答された。さらに、インテグリン抗体の認識部位やディスインテグリンの特異性などが確認され、ラット骨転移モデルにおけるディスインテグリンの阻害作用に関しては、$\alpha_v\beta_3$に対する拮抗的な作用だけではなく、*in vivo*における血管新生阻害などの他の影響が作用している可能性もあることが指摘された。

以上、本研究は、実験結果の判定基準や骨転移巣の定量化など修正すべき点があるが、今後、さらなる研究を加えることにより、乳癌骨転移とインテグリン$\alpha_v\beta_3$の発現の相互関係を示唆する貴重な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
病理学　坂元　亨宇　　整形外科学　戸山　芳昭
病理学　岡田　保典
学力確認担当者：北島　政樹、坂元　亨宇
審査委員長：坂元　亨宇

試問日：平成17年 7月26日