

IV. 結語

肺癌の増加は著しく近年悪性新生物死亡率の第1位となった。肺癌の早期発見のための診断的技術の発達や外科的治療の改良にもかかわらず、肺癌患者の生存率は低く、しかも肺癌の中でも肺腺癌の占める割合は増加している。この肺腺癌は組織型や細胞型といった病理学的にも、また腫瘍の発育や臨床経過といった点でも多彩で生物学的特性も極めて多様である。肺腺癌の増殖・浸潤・転移などの生物学的特性を研究することは極めて困難であるが今後の肺腺癌の診断や治療に活かす上で不可欠のものとする。

本研究ではヒト肺腺癌の生物学的特性の解析の手法として肺内での増殖や浸潤の評価が可能な点から同所性移植実験モデルを検討した。これは腫瘍細胞の増殖や進展には臓器特異的性があるという1889年にPagetにより提唱された‘seed and soil’理論(26)に基づいている。ヒト肺癌細胞の同所性移植は1987年にMcLemoreらによりヌードマウス気管支内に腫瘍細胞を直接注入することにより肺内へのヒト肺癌細胞移植の成功が最初に報告された(22)。その後いくつかの肺癌の同所性移植実験を用いた研究の報告がなされているが、いずれも実験操作が煩雑である。そのため本研究では従来の経気道的移植法を改良した簡便な同所性移植法を考案し、今までに報告された肺癌同所性移植法と比較・検討した。本研究で改良した市販の静脈内留置針を用いた経気道的移植法は簡便でなおかつ確実に腫瘍細胞を肺内に移植できる方法であることが示され、今後の肺癌研究に対し有用な動物実験モデルと思われる。

次に本研究において肺癌の組織型のなかでも最多を占める肺腺癌について、由来組織の分化度の異なる培養細胞株9株を用いて、マウス肺内に経気道的移植を行い、肺内における肺腺癌培養細胞の増殖・浸潤・転移に関わる生物学的特性を

検討した。ヒト肺腺癌培養細胞株のマウス肺内における腫瘍形成率は培養細胞により様々であったが、その腫瘍形成率により①50%以上の形成率を示す高形成率群、②50%未満の形成率を示す低形成率群、③無形成群の3群に分類することができ、多彩な生物学的特性をもつヒト肺腺癌培養細胞株は肺内での腫瘍形成率という点でいくつかの群に分類することが可能であり、これら同一の群には腫瘍の増殖・浸潤・転移に関係する共通な因子が存在する可能性を示唆するものと考えられた。これらの共通因子として細胞接着因子、増殖因子などが考えられる。

そこで癌の増殖・浸潤・転移に関係する細胞外基質分解酵素であるMMPに着目し、肺内腫瘍形成能およびリンパ節転移能はMMP関連遺伝子の発現と相関するという仮説をたて、分子生物学的解析をおこなった。本研究ではマウスの肺内の腫瘍形成率の高いヒト肺腺癌培養細胞株およびリンパ節転移を認め、ヒト肺腺癌培養細胞株においてMMP-2とuPAの発現を認め、MMP-2とuPAがヒト肺腺癌細胞においても生体内での増殖・浸潤・転移に関与している可能性が示唆された。

本研究ではMcLemoreらが報告したヒト肺癌培養細胞の経気道的移植法(22)を改良し、簡便な動物実験モデルを確立した。またこの手法を用いて肺腺癌培養細胞の生物学的特性について検討を試み、肺内腫瘍形成率によって3群に分類することができ、さらにこの実験モデルを用いて浸潤・転移関連遺伝子研究が行える事を示した。今後本動物実験モデルを用いて肺癌の増殖・浸潤・転移機構をより生物学的根拠に基づいて解明していくことが期待できる。