日消外会誌　28（4）：977，1995年

研究速報

大腸癌細胞株の血液凝固活性における組織因子とcoagulant cancer antigen 1の役割

足立　俊之　犬房　春彦*　中谷　佳博*　中村　正人*
船井　貞往**　進藤　勝久*　安富　正幸*

目的：癌患者においては臨床的に血液凝固能の亢進が高頻度に認められdisseminated intravascular coagulation（以下，DIC）を生じる症例もあるがその成因は明らかにされていない．癌細胞の産生する血液凝固活性物質としては組織因子tissue factor（以下，TF）が報告されているが，正常組織にも存在し癌に特異的なものではない．coagulant cancer antigen 1（以下，CCA-1）は扁平上皮癌細胞LK52より抽出された新しいセリンプロテアーゼであり，血液凝固第X因子を直接活性化する．また，抗CCA-1抗体AI18はCCA-1の凝固活性を特異的に抑制し[1]，大腸癌組織と特異的に反応する[2]．本研究では血液凝固異常におけるTFとCCA-1の役割を解明するために，ヒト大腸癌由来細胞表面での発現程度と抗体による凝固活性の抑制を検討した．

対象と方法：Japanese Cancer Research Resources Bankより入手したヒト大腸癌由来細胞7株を用いた．1次抗体に抗CCA-1抗体AI18，抗TF抗体TF9-9C3（American Diagnostica Inc. CT）を用いてflow cytometory（FACscan）で細胞表面の発現程度を検討した．細胞自体の凝固活性は2×10^5個の細胞による正常血漿凝固活性をclot timerで測定し，抗体を0.5～50.0μg添加して凝固活性を検討した．

結果：CCA-1の発現はすべての細胞株に認められ，10%以上の発現が認められたのは7株中6株であった．一方，TFの発現は3株のみに認められ，10%以上の発現が認められたのは2株のみであった．抗体添加による血液凝固活性はAI18ではCCA-1の発現程度が高かったCOLO201，DLD-1，SW837，WiDrでは抗体濃度依存性に凝固時間の延長が認められた．TF9-9C3ではCOLD201，DLD-1で凝固時間の約10%程度の抑制のみが認められた（**Table 1**）．

Table 1　Expression of CCA-1 and TF in colorectal cancer cell lines, and inhibitory effect of CCA-1 and TF monoclonal antibody on clotting induced by cancer cells

Cell line	(%)expression		Clotting inhibition	
	CCA-1	TF	CCA-1 Ab	TF Ab
COLO201	75±9	95±13	+	±
DLD-1	75±10	45±27	+	±
SW837	45±16	0	+	−
WiDr	44±8	0	+	−
LoVo	21±10	5±3	±	−
COLO320DM	15±6	0	−	−
RPMI4788	3±2	0	−	−

Ab ; monoclonal antibody

考察：CCA-1は正常大腸組織には存在せず，大腸癌ではそのstageに関連なく高頻度に発現が認められる抗原である[2]．今回の検討でもすべての大腸癌細胞株で発現が認められた．また，CCA-1の発現が強い株では抗CCA-1抗体により濃度依存性に凝固活性が抑制されたことより，CCA-1が細胞表面に発現すると直接血液凝固を引き起こすことが明らかになった．TFは発現している細胞が少なく抗体による凝固抑制も軽微であったことより，大腸癌細胞の血液凝固ではCCA-1の役割がTFより大きいものと考えられた．以上の結果よりCCA-1の凝固活性を特異的に阻害することで癌細胞の血液凝固亢進を抑制し，DICの予防や治療に応用できる可能性が示唆された．

Key words: coagulant cancer antigen 1

文献：犬房春彦，足立俊之，鈴木基之ほか：新しい癌産生性凝固活性物質coagulant cancer antigen 1（CCA-1）にたいするモノクローナル抗体の作成とそのヒト癌細胞株における発現．血栓止血誌　4：232-236，1993
2）犬房春彦，足立俊之，中村正人ほか：大腸癌における新しい癌抗原CCA-1の発現．日消外会誌　26：2819―2815，1993

Roll of the Tissue Factor and Coagulant Cancer Antigen 1 in the Procoagulant Activity of Colorectal Cancer Cell Lines. Toshiyuki Adachi, Haruhiko Inufusa*, Yoshihiro Nakatani*, Masato Nakamura*, Sadazumi Funai** Katsuhisa Shindo* and Masayuki Yasutomi*, Surgery, Torigata Hospital, First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine*, Surgery, Sakaionnsinnakai Hospital**
＜1995年2月8日受理＞別刷請求先：犬房　春彦　〒589　大阪狭山市大野東377―2　近畿大学医学部第1外科