

研究速報

接着ペプチドによる腹膜播種性胃癌細胞の接着・浸潤抑制

松岡 翼 鄭 容錫 八代 正和 西村 重彦  
井上 透 富士原知史 澤田 鉄二 前田 清  
仲田 文造 曾和 融生

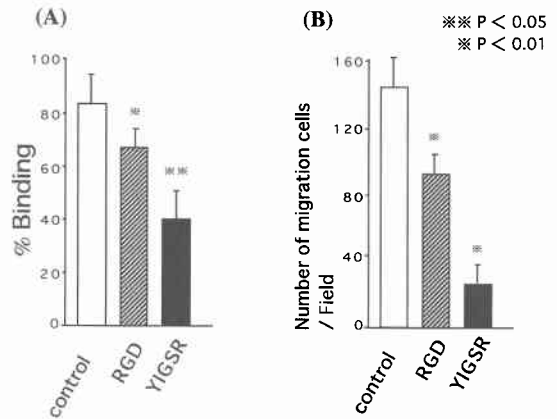
**目的:** 今まで我々は、当科で樹立した高腹膜播種性胃癌細胞株を用い、腹膜播種成立の一過程に  $\beta 1$  Integrin を介した腹膜への接着が関与していることを報告した<sup>1)</sup>。今回、 $\beta 1$  Integrin の接着ドメインである接着ペプチドを用い、腹膜への接着・浸潤抑制効果について検討した。

**材料と方法:** 当科にて樹立した高腹膜播種性 4 型スキルス胃癌細胞株 (OCUM-2MD3; 以下, D3)<sup>2)</sup> を用い、in vitro にて 96well microplate に細胞外マトリックスとして matrigel (8 $\mu$ g/well) を固相化し、D3: 4 $\times$ 10<sup>5</sup> cells/well を 30分接着させ、洗浄後接着した細胞の全細胞数に対する割合を、MTT にて算出し adhesion assay を行った。また Matrigel coated transwell double chamber (8  $\mu$ pore size) を用い 5 $\times$ 10<sup>4</sup> cell/well を upper chamber に散布し、3日間培養後、filter 下面に浸潤した細胞数を検鏡下にて計測、invasion assay を行った。これらの assay において D3 の接着・浸潤抑制効果を接着ペプチド Arg-Gly-Asp (以下, RGD) 50 $\mu$ g/dl、および Tyr-11e-Gly-Ser-Arg (以下, YIGSR) 20 $\mu$ g/dl を D3 投与時に microplate に添加して検討した。結果は mean $\pm$ SD で表し、有意差の検定は Student's test を用い、p<0.05 を有意差ありとした。

**結果:** 1) D3 の matrigel に対する接着性は、control 85% (n=4) に比べて RGD, YIGSR の投与によりそれぞれ 66% (n=4), 42% (n=4) といずれも有意に抑制された。2) D3 の浸潤性も control では 1 視野での count 平均数が 141 個 (n=4) であるのに対し、RGD, YIGSR の投与によりそれぞれ 92 個 (n=4), 30 個 (n=4) と有意に抑制された (Fig. 1)。

**考察:** 胃癌の腹膜播種は、原発巣からの癌細胞の浸潤、漿膜からの脱落遊離、腹膜への接着そして局所での増殖という一連のステップを経て形成される。D3 は、その親株である OCUM-2M に比べ  $\beta 1$  Integrin の発現が亢進しており、このことは D3 の腹膜への接種に有利に働くものと考えられる。今回、接着ペプチドの投与により、D3 の腹膜基底膜成分への接着・浸潤性は

**Fig. 1** Effect of RGD and YIGSR on the binding (A) and invasive (B) ability to Matrigel of OCUM-2MD3



有意に抑制された。RGD, YIGSR はそれぞれ腹膜基底膜成分 fibronectin, laminin 上における細胞接着ドメインであり、これらのペプチドは、D3 上に発現している  $\beta 1$  Integrin の腹膜基底膜成分へ接着を選択的に阻害するものと思われる<sup>3)</sup>。浸潤能の低下も接着抑制剤により足場が失われることに帰因するものと考えられる。以上、接着ペプチドにより、腹膜播種性転移を抑制しうる可能性が示唆された。今後 in vivo での播種抑制効果を検討する予定である。

**Key words:** adhesion peptide

**文献:** 1) Nishimura S, Chung YS, Yashiro M et al: Role of  $\alpha 2\beta 1$  and  $\alpha 3\beta 1$ -integrin in the peritoneal implantation of scirrhous gastric carcinoma. Br J Cancer 74: 1406-1412, 1996 2) Yashiro M, Chung YS, Nishimura S et al: Peritoneal metastatic model for human scirrhous gastric carcinoma. Clin Exp Metastasis 14: 43-54, 1996 3) Yamada KM, Kennedy DW, Yamada SS et al: Monoclonal antibody and synthetic peptide inhibitors of human tumor cell migration. Cancer Res 50: 4485-4496, 1990

**Inhibition of Adhesion and Invasion by Adhesion Peptide in Peritoneal Disseminating Gastric Cancer Cell**

Tasuku Matsuoka, Yong-Suk Chung, Masakazu Yashiro, Shigehiko Nishimura, Tohru Inoue, Tomohumi Fujihara, Tetsuji Sawada, Kiyoshi Maeda, Bunzo Nakata and Michio Sowa

First Department of Surgery, Osaka City University, Medical School

<1997年1月8日受理> 別刷請求先: 松岡 翼 〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第1外科