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 cytometry (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 0.5~50.0 μ g 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 COLO201, 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)。

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

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 $\pm$ 9	95 $\pm$ 13	+	±
DLD-1	75 $\pm$ 10	45 $\pm$ 27	+	±
SW837	45 $\pm$ 16	0	+	—
WiDr	44 $\pm$ 8	0	+	—
LoVo	21 $\pm$ 10	5 $\pm$ 3	±	—
COLO320DM	15 $\pm$ 6	0	—	—
RPMI4788	3 $\pm$ 2	0	—	—

Ab; monoclonal antibody

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, Sakaionninnakai 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