 原 著

 順天堂医学 36 (4)
 P. 531~539 (1991)

腎細胞癌のラミニン分泌能とその臨床的意義について

 Biological activity of renal cell carcinoma measured by
 laminin production, and its clinical significance

岩 田 真 二*

SHINJI IWATA, M.D.

近年、悪性腫瘍とラミニンの関係が注目を集めている。殊にその浸潤・転移の過程でラミニンが重要な役割を演じているとする報告が多い。著者らはすでに腎細胞癌患者の血清ラミニン濃度を測定しその傾向を報告した。今回はこのラミニンが腫瘍細胞自身により、産生・分泌されているのではないかと仮説に基づく基礎的・臨床的検討を行い、更に症例数を加え血清ラミニン濃度についても再検討を加えたのでこの結果を報告する。

腎細胞癌患者の血清ラミニン値は高く、殊に転移巣を有する症例でいちじるしく高値を示した。進行例では経時的上昇傾向が認められた。腎摘除術後は低下する傾向があり、腎動脈よりも腎静脈血で高値であった。腫瘍組織をホモジナイズした上清には豊富にラミニンが含まれており、この値と血清ラミニン濃度との間に正の相関が認められた。腎癌細胞培養上清のラミニン濃度は経時的に増加していた。これらのことから、腎細胞癌はラミニン分泌能を有する腫瘍であると考えられた。

腎細胞癌が転移巣を形成する能力は、各症例の癌細胞が分泌するラミニンの量と相関しており、このラミニン分泌能が末梢血ラミニン濃度に反映されている可能性があると考えられた。

索引用語：腎細胞癌、転移、ラミニン

Key words : renal cell carcinoma, metastasis, laminin

緒 言

ラミニンは基底膜を構成している非コラーゲン糖蛋白のひとつである。分子量は約80万で、A B1 B2 の3つの鎖がジスルフィド結合することにより十字架様構造をとっている¹⁾。B1鎖およびB2鎖のN末端部分にある各2つの球状糖部分（十字架の両腕に相当）にてⅣ型コラーゲンと、A鎖C末端に1つ存在する球状糖部分（十字架の下端に相当）にてヘパリンと、更にこれらの交叉部で

上皮（内皮）細胞と特異的に結合することにより、生理的には上皮（内皮）細胞-基底膜間の接着物質としての機能を持つとされ、全身のあらゆる基底膜に分布することが知られている^{2)~5)}。

近年、このラミニンが悪性腫瘍において果たす役割の重要性が明らかにされつつある。殊にその浸潤・転移に際してラミニンが促進的に働くとする報告が多く^{6)~10)}、ある種の悪性腫瘍患者において血清ラミニン濃度が高いという事実とも併せ、興味深いところである^{11)~14)}。

前回著者らが報告したように¹⁵⁾、腎細胞癌組織はその腫瘍細胞間隙に豊富にラミニンを有しており、腎細胞癌患者における血清ラミニン濃度もコントロール群と比較し有意に高値を示した。更に転移巣を有する群におけるこの値が、原発巣のみ

* 順天堂大学医学部泌尿器科学講座

 Department of Urology, Juntendo University
 School of Medicine, Tokyo, Japan

[Dec. 29, 1989原稿受領] (Mar. 22, 1990掲載決定)

の群と比較し高値であったことから、腎細胞癌においてもラミニンが転移巣形成過程における重要な役割を演じている可能性が高いと考えられた。

今回は、腎細胞癌患者の血清ラミニン濃度に関して更に症例数を加え詳細な検討を加えた。また、腎細胞癌患者における血清ラミニン濃度が腫瘍細胞自身の分泌するラミニンにより高値となるのではないかと考えに基づき、基礎的・臨床的検討を加えたのでその結果を報告する。

対象および方法

1. 血清ラミニン濃度

正常コントロール群71例と、順天堂大学医学部附属順天堂医院およびその関連施設において病理組織学的に腎細胞癌と診断された47例の血清を対象とし、ラミニン濃度の測定を行った。腎細胞癌患者のうち血清ラミニン濃度が高値を示すことが報告されている糖尿病¹⁶⁾、および重篤な肝機能障害¹⁷⁾¹⁸⁾を有する症例は対象から除外した。

測定した腎細胞癌患者の血清ラミニン濃度を、転移巣の有無・病理学的所見・手術の前後等について比較・検討した。さらに、明らかな進行性の病変を有する症例における血清ラミニン濃度の経時的变化を検討した。

コントロール群は、健康診断にて全く異常の認められなかった18歳から59歳までの健康人血清で、男性33例 女性38例であった。一方、腎細胞癌患者は、男性34例 女性13例で年齢は37歳から74歳まで、平均59.1歳であった。

血清ラミニン濃度の測定は Risteli らによって開発され¹⁹⁾、Brocks らにより確立された¹²⁾ RIA 法（ヘキスト社製 ラミニン RIA キット使用）を用いて行った。本測定系はヒト胎盤より精製されたラミニン P1 フラグメントを用いているため、P1 フラグメント（300kDa）およびラミニン分子（800kDa）がともに測定される。単位は「Unit/ml」で表わしている。1 Unit は、Brocks らが測定法を確立した際対象とした健康人55例の血清 1 ml 当たりのラミニン濃度の平均値である。

なお、本法により測定可能な下限値は 0.08U/ml であった。

2. 腎動静脈血中ラミニン濃度

腎細胞癌患者10例を対象とし手術または血管造影検査施行時、腎動脈および腎静脈より各々採血を行い、末梢血と同様の方法にてラミニン濃度を測定し両群間の比較を行った。

3. 腫瘍組織内ラミニン濃度

腫瘍組織内に含まれるラミニンの量を定量的に示すため、10例の腎細胞癌組織に関して組織内ラミニン濃度の測定を試みた。手術にて得られた組織片（1～2g）に Buffer (PBS) (pH7.46) を加え組織重量 1g 当たり 10ml とし、ホモジナイザーにて2分間ホモジナイズした。これを4℃、1800×g にて30分間遠沈し、その上清に含まれるラミニンを血清の場合と同様に RIA 法にて定量した。結果は組織重量 1g 当たりの濃度 (U/g) に換算して表現した。

同時に得られた正常部腎組織に関しても同様の方法で測定を行った。

4. 腎細胞癌培養株のラミニン分泌能について

肺転移を有する腎細胞癌患者の胸水より、分離・培養・継代されている腎癌培養株 ACHN (ATC C GRL 1611) を用い、そのラミニン産生能に関する検討を行った。培養液 [Minimum essential medium (Eagle) with non-essential amino acids in Earle's BSS 90% ; fetal bovine serum 10%.] 6 ml で 0.6×10^6 個の細胞を培養し、その上清に含まれるラミニンの量を経時的に RIA 法にて測定した。培養は 37.0℃ 5% CO₂ 下で行い、コントロールとして培養液のみを同様の条件で培養器に入れたもののラミニン濃度も経時的に測定した。また bovine serum の影響を除外すべく、これを含まない条件下でも同様に測定を行った。実験は triplicate で行い、3回繰り返してこれを行った。

本培養株は少なくとも週2回の培養液の交換を要するため、継代翌日から4日目まで連日の培養上清中ラミニン濃度を測定し、この経時的变化を検討した。

結 果

1. 血清ラミニン濃度

腎細胞癌患者群の血清ラミニン濃度は $1.66 \pm 0.57 \text{ U/ml}$ で、コントロール群の値 $1.35 \pm 0.19 \text{ U/ml}$ と比較し有意に高値であった ($p < 0.01$) (Fig. -1). これを転移巣を有する群と有しない群に分けて比較・検討したところ、転移巣を有する群では $2.08 \pm 0.57 \text{ U/ml}$ 、有しない群では $1.40 \pm 0.38 \text{ U/ml}$ と転移群で有意にこの値が高かった ($p < 0.01$) (Fig. -2). 腎摘除術施行前後におけるこの値の比較では、ペア検定にて術後の低下傾向が見出せた ($p < 0.01$) (Fig. -3). 腫瘍の大きさ・病理学的悪性度・浸潤度 等による有意差は見出し得なかった.

観察期間中諸検査にて、腫瘍の拡大・新たな転移巣の出現等明らかな病態の進行を認めた症例のうち、血清ラミニン濃度の経時の変化を追跡し得た例についてみると、病態の進行に伴いこの値が上昇してくる傾向が認められた ($p < 0.01$) (Fig. -4).

2. 腎動静脈血中ラミニン濃度の比較

手術または血管造影時に得られた患側腎静脈の血清ラミニン濃度は $1.39 \pm 0.38 \text{ U/ml}$ で、ペア検定の結果、腎動脈血の値 $1.18 \pm 0.30 \text{ U/ml}$ と比較し高値を示す傾向が認められた ($p < 0.01$) (Fig. -5). 患側腎において血中にラミニンが放出される結果であろうと考えられた.

3. 腫瘍組織内ラミニン濃度

既述の方法により測定した腎細胞癌組織内ラミニン濃度は $18.58 \pm 5.89 \text{ U/g}$ であった. 一方、正常部腎組織中のラミニン濃度は $19.90 \pm 5.30 \text{ U/g}$ とわずかにこの値を上回った. 正常部腎組織と比較すると、ごくわずかしき基底膜構造を有しない腎細胞癌組織中に正常部腎組織に匹敵する量のラミニンが含まれていたことは、腎細胞癌組織において、基底膜以外のラミニンが存在することを示しており、この組織におけるラミニン分泌を示唆する結果であった (Fig. -6).

腫瘍組織に含まれるラミニンの濃度と血清ラミ

Fig. -1 : コントロール群および腎細胞癌患者群の血清ラミニン濃度

Fig. -2 : 転移巣の有無による血清ラミニン濃度の比較

Fig.-3 : 術前, 術後における血清ラミニン濃度の変化

Fig.-5 : 腎動脈血および腎静脈血ラミニン濃度の比較

Fig.-4 : 進行性病変を有する群の血清ラミニン濃度の経時的变化

ニン濃度との関連を調べてみると、両者の間には正の相関が認められた ($r=0.832$ $p<0.01$) (Fig. -7).

Fig.-6 : 腫瘍組織および正常部腎組織内ラミニン濃度

Fig.-7 : 血清ラミニン濃度と腫瘍組織内ラミニン濃度の関係

Fig.-8 : 腎癌組織培養上清に含まれるラミニン濃度の経時的变化

4. 腎細胞癌培養株のラミニン分泌能について
腎細胞癌培養株 ACHN (ATCC 1611) 継代後、4日間における培養上清中ラミニン濃度の変化は Fig.-8 に示すごとくであった。使用前の培養液

に関する測定結果は 0.08U/ml 以下であり、ACHN を培養した上清のラミニン含有量は継代翌日 $0.13 \pm 0.03\text{U/ml}$ ・2日目 $0.16 \pm 0.02\text{U/ml}$ ・3日目 $0.27 \pm 0.04\text{U/ml}$ ・4日目 $0.39 \pm 0.10\text{U/ml}$ と経時的に増加しており、腎癌培養細胞がラミニンを分泌している結果であると考えられた。

これに対しコントロールとして測定した培養液のみのラミニン濃度は、4日目においても明らかな変化を示さなかった。

一方、培養液中の bovine serum を除いた条件でも、細胞の増殖の程度は通常の培養液の場合に比べやや劣るものの、4日目の段階で細胞は増殖・生存していた。上清に含まれるラミニンの量はやはり経時的に増加していることから、培養液に含まれる bovine serum がこのデータに大きく影響を及ぼしている可能性は否定された。

考 察

悪性腫瘍が浸潤・転移を起こす過程において、ラミニンが重要な役割を演じていることに関して基礎医学的には既に多くの報告がある。マウスにラミニンを投与することでメラノーマの肺転移結節数が増加することや、ラミニンを作用させることにより、基底膜を破壊するプロテアーゼの分泌が増え、腫瘍細胞の運動性も増すこと、invasion assay における基底膜通過性が亢進すること等が明らかにされてきている^{6)~10)}。これらはいずれも、ラミニンが悪性腫瘍の浸潤・転移に促進的に働くことを示す報告である。また、転移巣を形成する部においては、腫瘍細胞と血管壁の間の接着物質として重要な役割を果たすとされている^{10)20)~23)}。これらの事実から考えると血清中のラミニン濃度が高いことは、腫瘍の転移という現象が成立する上での好適な条件であろうと推測される。

悪性腫瘍患者における血清ラミニン濃度に関しては Brocks ら¹¹⁾や Rochlitz ら¹²⁾、さらに Würz ら¹³⁾による報告があり、食道癌・乳癌などいくつかの悪性腫瘍患者において高値を示すことが明らかになっている。これらのうち Würz らは、乳癌

および卵巣癌患者の血清に関し、転移巣を有する群と有しない群に分けた検討を行い、前者の方が高値を示したと述べているが、この相違が生じる理由については明らかでないとしている。

一方、Damjanovらはモノクローナル抗体を用いた検討の結果、マウスに移植したメラノーマの腫瘍細胞間質に出現するラミニンの、少なくとも一部はマウスでなく、腫瘍由来のものであることを示した²⁴⁾。

腎細胞癌についても坂下らが蛍光抗体法所見から、そのラミニン分泌の可能性に言及した報告がある²⁵⁾。前回報告したように、われわれが抗ラミニンポリクローナル抗体、および堀越らの作製したモノクローナル抗体 LAM-1²⁶⁾を用いて行った蛍光抗体法所見も、坂下らの報告内容に一致するもので、腫瘍細胞あるいはその集塊の間隙に豊富なラミニンの蛍光が認められた¹⁵⁾。さらに坂下らはラミニン染色所見から、その局在様式により腎細胞癌を分類し、腫瘍の悪性度の指標となり得る可能性があるとして述べているが²⁷⁾、この点に関しては組織内ラミニン濃度や末梢血ラミニン濃度との関係、長期的予後との対応等を含め今後さらに検討を要する事項であると考えている。

すでに述べたように、腎細胞癌患者の血清ラミニン濃度はコントロール群よりも高値で、腎摘除術後には低下する傾向が認められた。腫瘍の発育に伴う経時的な上昇傾向も見出され、患側腎静脈血の値は腎動脈血の値よりも高値を示した。これらに加え、腎癌細胞の培養上清に含まれるラミニンの量も経時的に上昇していることから、腎細胞癌にラミニンを分泌する性質のあることが強く示唆され、これにより腎細胞癌患者の血清ラミニン濃度が上昇している可能性が高いと考えられた。腫瘍の発育に伴う組織破壊の結果として血中にラミニンが流出することに関しては否定し得ないが、癌組織内濃度と血清濃度の正の相関から、少なくとも腎細胞癌患者の血清ラミニン値上昇の主たる要因ではないと考えられた。

腎細胞癌患者の血清ラミニン濃度は、全体としてはコントロール群と比較し有意に高かったが、

かなりのばらつきが認められた。腎細胞癌のラミニン分泌能には、個々の症例による程度の差が大きいものと考えられ、これにより腫瘍組織内ラミニン濃度・血清ラミニン濃度のばらつきが生じ、さらにこの違いがその後の経過・予後に影響を及ぼしている可能性があると考えられた。この仮説が正しいとすると、血清ラミニン濃度は臨床的に、腎細胞癌患者の経過・予後に関する指標となる可能性があると思われる。さらにこの値は、各腫瘍の転移に関する activity を反映する数値としても評価し得るのかもしれない。

なお、腫瘍の大きさと血清ラミニン濃度との間には相関は認められなかったことから、この値は腫瘍の大きさに依存した数値ではないと考えられた。

悪性腫瘍の浸潤・転移の過程で、重要な役割を演ずると考えられているラミニンが腎細胞癌自身により分泌され、その分泌の程度が患者の経過・予後に影響を及ぼしている可能性が高い。それゆえ、血清ラミニン濃度が腫瘍組織のラミニン分泌能を反映しているとする、臨床的には術後も血清ラミニン濃度が高い症例、経過観察中にこの値に上昇傾向が認められた症例等は予後不良であることが予想され、腫瘍の残存・再発に関し、より厳重な注意を払う必要があると考えられる。

今後、腎細胞癌以外の腫瘍も含めさらに症例を加え、また臨床経過と対応させ、この値の長期的なモニタリングを行うことにより、血清ラミニン濃度のもつ臨床的意義をさらに深く検討していく必要があると思われる。

結 語

1. 腎細胞癌は、癌細胞自身によってラミニンを分泌しており、これが各々の腫瘍の転移に関する性質に影響を及ぼしている可能性が高いと考えられた。

2. 血清ラミニン濃度は、腎癌細胞のラミニン分泌の程度を反映している可能性が高く、転移・予後に関する有用な指標となり得ると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った恩師北川龍一教授に深甚なる謝意を表します。また終始懇切なご指導をいただき、実験においても多大なるご助力を賜った当院腎臓内科小出 輝教授、堀越 哲先生、船曳和彦先生、更に組織培養に関して指導いただいた当院皮膚科池田志学先生、共同細菌学研究室川崎明美助手に深謝致します。検体収集等にご協力をいただいた教室員各位に感謝します。

文 献

- 1) Timpl, R., Rohde, H., Martin, G.R. *et al.*: Laminin-a glycoprotein from basement membranes. *J. Biol. Chem.*, **254**: 9933~9937, 1982
- 2) Charonis, A.S., Tsilbary, E.C., Furthmayr, H. *et al.*: Binding of laminin to type IV collagen, a morphological study. *J. Cell Biol.*, **100**: 1848~1853, 1985
- 3) Ott, U., Odermatt, E., Timpl, R. *et al.*: Protease resistance and conformation of laminin. *Eur. J. Biochem.*, **123**: 63~72, 1982
- 4) Hogan, B.: Laminin and epithelial cell attachment. *Nature*, **290**: 737~738, 1981
- 5) Terranova, V.P., Rohrbach, D.H., Martin, G.R. *et al.*: Role of laminin in the attachment of PAM 212 (epithelial) cells to basement membrane collagen. *Cell*, **22**: 719~726, 1980
- 6) Barsky, S.H., Rao, C.N., Liotta, L.A. *et al.*: Laminin molecular domains which alter metastasis in a murine model. *Clin. Invest.*, **74**: 843~848, 1984
- 7) Terranova, V.P., Williams, J.E., Martin, G.R. *et al.*: Modulation of the metastatic activity of melanoma cells by laminin and fibronectin. *Science*, **226**: 982~985, 1984
- 8) Terranova, V.P., Rao, C.N., Liotta, L.A. *et al.*: Laminin receptor on human breast carcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**: 444~448, 1983
- 9) Liotta, L.A., Rao, C.N., Barsky, S.H. *et al.*: Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab. Invest.*, **49**: 636~649, 1983
- 10) Liotta, L.A., Wewer, U., Sobel, M. *et al.*: Biochemical mechanisms of tumor invasion and metastasis. *Anticancer Drug Design*, **2**: 195~202, 1987
- 11) Brocks, D.G., Strecker, H., Timpl, R. *et al.*: Radioimmunoassay of laminin in serum and application to cancer patients. *Clin. Chem.*, **32**: 787~791, 1986
- 12) Rochlitz Ch., Hasslacher, Ch., Brocks, D. G. *et al.*: Serum concentration of laminin, and course of the disease in patients with various malignancies. *J. Clin. Oncol.*, **5**: 1424~1429, 1987
- 13) Würz, H. & Crombach, G.: Radioimmunoassay of laminin P1 in body fluids of pregnant women, patients with gynecological cancer and controls. *Tumor Biol.*, **9**: 37~46, 1988
- 14) 岩田真二, 北川龍一, 小出 輝, 他: 尿路移行上皮癌における血清ラミニン濃度の臨床的検討, 日泌尿会誌, in press.
- 15) 岩田真二, 北川龍一, 小出 輝, 他: 腎細胞癌における血清ラミニン濃度の臨床的検討, 日泌尿会誌, **80**: 870~874, 1989
- 16) Hägemann, B., Voss, B., Gerlach, U. *et al.*: Concentration of 7S collagen and laminin P1 in sera of patients with diabetes melitis. *Klin. Wochenschr.*, **64**: 382~385, 1986
- 17) Niemelä, O., Risteli, L., Risteli, J. *et al.*: Type IV collagen and laminin-related antigens in human serum in alcoholic liver disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, **15**: 132~137, 1985
- 18) 井戸英司, 大西三朗, 山本泰猛: 肝疾患における血清ラミニン値および分解産物とラミニンの肝組織内分布に関する研究. 肝臓, **29**: 537~545, 1985
- 19) Risteli, L. & Timpl, R.: Isolation and characterization of pepsin fragments of laminin from human placental and renal membranes. *Biochem. J.*, **193**: 749~755, 1981
- 20) Grimstad, I.A. & Bosnes, V.: Cellsurface laminin-like molecules and α -D-galactopyranosyl end groups of cloned strongly and weakly metastatic murine fibrosarcoma cells. *Int. J. Cancer*, **40**: 505~510, 1987

- 21) Liotta, L. A.: Gene products which play a role in cancer invasion and metastasis. *Br. J. Cancer* : **11**, 113~124, 1988
- 22) Lissitzky, J. C., Bouzon, M., Martin, P. M. *et al.*: Laminin-mediated adhesion in metastatic rat rhabdomyosarcoma cell lines involves prominent interactions with the laminin E 8 fragment. *Clin. Expl. Metastasis*, **7** : 469~480, 1989
- 23) Malinoff, H. L., McCoy, J. P., Wicha, M. S.: Metastatic potential of murine fibrosarcoma cells is influenced by cell surface laminin. *Int. J. Cancer*, **33** : 651~655, 1984
- 24) Damjanov, I., Damjanov, N., Engvall. E. *et al.*: Origin of laminin in the extracellular matrix of human xenografts in nude mice. *Virchows Arch.* **49** : 45~52, 1985
- 25) 坂下茂夫, 橋本 博, 黒田一秀: 尿路性器腫瘍における基底膜蛋白 laminin と fibronectin の局在. *日泌尿会誌*, **74** : 777~789, 1983
- 26) 堀越 哲: 抗ラミニンA および B鎖特異的モノクローナル抗体によるラミニンの腎における分布. *日腎誌*, **29** : 667~673, 1987
- 27) 坂下茂夫, 中西正一郎, 小柳知彦, 他: 腎癌から分離した基底膜抗原とその組織内局在. *日泌尿会誌*, **74** : 594~599, 1984

抄 録

実質臓器移植後の癌化学療法

Cancer chemotherapy after solid organ transplantation

Marianna Horn *et al.* *Cancer*, **66** : 1468~1471, 1990.

著者らは、ピッツバーグ小児病院において経験した1~12歳の5人の患者について、実質臓器移植後の化学療法の耐容性を検討した。

5例中4例が肝移植例であり、うち2例は肝芽腫、1例はウィルムス腫瘍の化学放射線療法による2次性の肝不全、1例は家族性肝内性胆汁うっ滞症であった。5例目は右心房内の摘出不能な血管肉腫のため、心臓移植が実施された。移植後、腫瘍患者の4例については、原発性悪性腫瘍の治療のため化学療法を行った。家族性肝内性胆汁うっ滞症の患者については、免疫抑制に不応性の2次性リンパ増殖性疾患に対する化学療法を行った。この患者以外の4例は、化学療法期間を通じて Predonizorone (0.5~2 mg/kg/day) および Cyclosporine (放射線免疫分析で血中レベル 800~1000 ng/ml 維持を目的) により、免疫抑制状態にあった。

化学療法の経過中には、次の物質の投与を行った。

Adriamycin (Adr. 20 mg/m²/day, 3例), Cyclophosphamide (Ctx. 1 mg/m², 1例), Cisplatin (CDDP. 90 mg/m², 1例), Vincristin (Vcr. > 0.75~1.5 mg/m², 3例), Actinomycin D (Act-D, 7.5 μg/kg, 1例), Ifosfamide (I. 1800 mg/m², 1例), Etoposide (VP-16. 100 mg/m², 1例)

全患者は、3~4週毎に3コース以上(3~9, 平均5)の化学療法を受けた。その結果3例については、好中球減少症のため用量軽減を行ったが、50%以上の軽減は行わなかった。しかし、1例では術後の最初の化学療法時よりも強い拒絶反応を示した。腎毒性あるいは心毒性は認められなかった。

これらの結果から、臓器移植後の化学療法は患者に十分耐えうることを示していた。

(病理学第一講座 飯島徹男)

Original paper

Summary**Biological activity of renal cell carcinoma measured by laminin production, and its clinical significance**

We previously suggested that laminin plays an important role in metastasis of renal cell carcinoma (RCC) since the serum laminin level was higher in RCC patients than in healthy controls and also significantly higher in RCC patients with metastatic lesions than in those with only primary lesions.

In this study, we investigated of the serum laminin level in a larger number of RCC patients and conducted basic studies assuming that tumor cells produce and excrete serum laminin, thereby affecting the clinical course.

The serum laminin level was higher in RCC patients than in the healthy controls and tended to decrease after nephrectomy. The serum laminin level was significantly higher in patients with metastatic lesions than in those with only primary lesion. Conversely, no clear correlations existed between the serum laminin level and the tumor size, degree of histological malignancy or degree of tumor invasion. The serum laminin concentration tended to be higher in renal venous blood than in renal arterial blood. The supernatant of tumor tissue homogenates contained much laminin, which correlated positively with the serum laminin concentration. Moreover, the laminin concentration in the renal carcinoma cell culture supernatant increased with time. Therefore, RCC was surmised to be a laminin-secreting tumor.

The positive correlation between the tumor tissue and serum laminin concentration suggests that a patient's serum laminin level reflects laminin production capacity. The higher serum laminin level in RCC patients with metastatic lesions, suggests that metastasis of RCC is closely related to each patient's laminin production, which can be estimated from the laminin level in the peripheral blood.

Key words : renal cell carcinoma, metastasis, laminin

SHINJI IWATA, M.D.

*Department of Urology, Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan*