

## ヒト精巢セミノーマ細胞株に対する低酸素培養の影響

藤井 智浩

腫瘍細胞の低酸素状態は血管新生因子等を介して細胞の悪性形質獲得に重要な役割を担っていることが判明している。今回、ヒト精巢セミノーマ細胞株を用い、血管新生因子を中心に、低酸素培養の影響を検討した。実験に供した細胞株には当教室で樹立したヒト精巢セミノーマ細胞株 (JKT-1) とその高転移株 (JKT-HM) を用い、低酸素培養 (1% O<sub>2</sub>) での増殖曲線・形態・vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) 産生・血管新生因子を含む種々の遺伝子発現・アポトーシス・細胞周期について常酸素培養 (21% O<sub>2</sub>) と比較した。両株ともに、低酸素培養下では増殖が抑制され細胞は大型の紡錘形となった。培地中への VEGF-A 産生は低酸素培養下24時間で増加、遺伝子発現では、VEGF-A, -B ならびに -D が2日目までやや発現の亢進が見られ、その後減弱を示したが、VEGF-C は発現の亢進が持続した。hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) はメッセージレベルでは変化を認めなかった。また解糖系酵素と共にストレス蛋白である Heat shock protein (HSP) 70, HSP90, cyclin-dependent kinase inhibitors である p21, p27, p15, 接着因子の CD44, vimentin の発現亢進を認めた。細胞周期の FACS による解析では G<sub>1</sub> 期への集積を示していたが、アポトーシスは認めなかった。結果として他臓器細胞株と同様に、ヒト精巢セミノーマ細胞株においても低酸素培養において血管新生因子の発現亢進が認められ、なかでも培養早期の VEGF-C の発現亢進は特徴的であり、本因子が、近年リンパ性転移に深く関わる因子として注目されている点を考慮すると、臨床的にセミノーマに多く認められるリンパ性転移誘導における低酸素状況の検討が今後必要であると思われる。

(平成13年12月20日受理)

### Effects of Hypoxia on Human Seminoma Cell Lines

Tomohiro FUJII

Hypoxia is considered to play an important role in tumor progression through vascular endothelial growth factors (VEGF). In this study, the effects of hypoxia on human testicular seminoma cells were analyzed. A human testicular seminoma line (JKT-1) and its highly metastatic subline (JKT-HM), established at Kawasaki Medical School, were used to analyze the effects of hypoxia on these cells with regard to growth, morphological changes, production of VEGF-A, and various gene expressions including angiogenic factors, induction of apoptosis, and cell cycle perturbation. Hypoxia suppressed cell growth, caused morphological changes that transformed the cells into large and spindle-shaped cells, and enhanced VEGF-A production in both lines. In JKT-1 cells, the gene expressions of VEGF-A, -B, and -D were enhanced until day















