

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	堀尾 大介
論文担当者	主査 黒田 悦史
	副査 長谷川 誠紀
	副査 大村谷 昌樹
学位論文名	Tumor-associated macrophage-derived inflammatory cytokine enhances malignant potential of malignant pleural mesothelioma (腫瘍関連マクロファージ由来の炎症性サイトカインは悪性胸膜中皮腫の悪性度を増強する)
論文審査の結果の要旨	
<p>悪性胸膜中皮腫 (malignant Pleural Mesothelioma :MPM) は稀少癌の一種であり、その発生にはアスベストの曝露が関与していることが知られている。MPM の化学療法としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が標準治療として確立されているが、新たな治療法も求められている。そこで本研究では腫瘍微小環境を構成する主たる細胞の一つである腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophage :TAM) とアスベストによって活性化される細胞内炎症シグナル複合体であるインフラマソームに注目し、それらが MPM の進展に与える影響やその機序を解析することで、新しい治療標的分子の同定と治療法を開発することを目的とした。本研究成果として以下のことが得られた。①アスベストの曝露によりインフラマソームが活性化され、IL-1β が誘導されることが知られているが、MPM 細胞では IL-1β の発現はなく、一方で IL-1 受容体 (IL-1R) の発現が高かった。②Sphere formation assay において、IL-1β は MPM 細胞株である H2452 細胞のスフィア形成能を有意に増強した。さらに cancer stem cell のマーカーである ALDH1A3, CD44, CD26 の発現を誘導した。③ヒト単球由来細胞株 THP-1 細胞と H2452 細胞の共培養により、THP-1 細胞において IL-1β の発現増加が認められた。一方 H2452 細胞では CD26 の発現上昇が認められた。④MPM 患者の検体を用い IL-1R の発現を解析した。発現が高い群 (Immunoreactive score :IRS high) と IRS low 群で無増悪生存期間および全生存期間比較したところ、いずれも統計学的な有意差は得られなかったが、全生存期間では IRS high 群において短い傾向が認められた。またいずれの組織型においても TAM の浸潤が豊富に確認できた。</p> <p>以上の結果より TAM から産生される IL-1β が MPM 細胞の「進展」に関与すると考えられた。本研究は IL-1β /IL-1R シグナルを標的とした治療が、新たな MPM 患者の治療選択肢となりうることを明らかにした臨床的に意義がある研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	