

学 位 論 文 要 旨

研究題目

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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

臨床腫瘍薬剤制御学 (指導教授 木島貴志)

氏 名 堀尾 大介

悪性胸膜中皮腫 (Malignant Pleural Mesothelioma: MPM) は稀少癌の一種ではあるが、今後も患者数、死亡者数は増加する事が予想されている。MPM について最も根治度の高い治療法は、術前化学療法の後、EPP を行い、術後に放射線治療を加える trimodality treatment であるが、診断時の進行度や侵襲の強さから実施が不可能である症例も多く、治療成績の改善には内科的治療の向上が不可欠である。しかしながら、MPM の化学療法は、2003 年に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たものの、新たな治療法は樹立されていない。アスベストが MPM の「発生」に関与している事は広く知られているが、MPM の「進展」にも関与しているかは分かっていない。我々は今回、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) にアスベストが与える影響に注目して解析し、治療標的分子を同定する事で、MPM の新たな治療法の開発を目指し、本研究を立案した。

実験の結果、MPM 細胞自体はほとんど IL-1 β を発現しなかった。その一方で、MPM 細胞は中皮細胞に比べ IL-1R を強く発現した。MPM 細胞を rhIL-1 β で刺激した所、IL-8 の mRNA の発現誘導が確認され、特に IL-1R の発現量が多かった H2452 細胞において最も強く起こっていた。この結果から、MPM 細胞は IL-1R を介して paracrine に IL-1 β の影響を受けている可能性が示唆された。IL-1 β の生理活性を検証するために、rhIL-1 β で刺激してその効果を検証した。その結果、IL-1 β は 3 次元培養で H2452 細胞のスフィア形成能を有意に増強した。さらに MPM の新たな抗体療法の標的分子ともされている CD26 に注目して解析を行った所、IL-1 β は CD26 の発現も上昇させており、かつ CD26 を KD した結果、スフィア形成能が有意に抑制されたため、CSC 化に重要な役割を果たしている事が判明した。MPM 細胞自身は IL-1 β をほとんどほとんど産生していないため、MPM 細胞に影響を与えているのは腫瘍微小環境の主な構成細胞である TAM 由来の IL-1 β ではないかと考えた。そこで、PMA でマクロファージに分化誘導した THP-1 細胞と H2452 細胞の共培養を行ったところ、THP-1 細胞は TAM を反映した M2 マクロファージに分化している事が示唆された。IL-1 β はほぼ全て THP-1 マクロファージ由来と考えられた。HMGB1 の刺激により THP-1 マクロファージ内で生成された proIL-1 β が H2452 細胞の CD26 の発現を誘導したものと考えられた。今回の研究で、TAM から分泌される IL-1 β が IL-1R を通したシグナル経路で CD26 の発現を誘導し、MPM 細胞の CSC 化に関わっている可能性が示唆された。