

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Itraconazole Repolarizes Tumor-associated Macrophages  
and Suppresses Cervical Cancer Cell Growth

(イトラコナゾールは M2 型腫瘍関連マクロファージを M1 型に再分極し癌細胞増殖を抑える)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

器官・代謝制御系

産科学婦人科学 (指導教授 柴原 浩章 )

氏 名 瀧本 裕美

背景/目的：抗真菌剤であるイトラコナゾール (ITZ) は、多様な癌腫の患者において抗腫瘍効果があることが報告されている。我々はその癌腫横断的抗腫瘍効果について、腫瘍関連マクロファージ (TAM) の関与を検討した。

方法：ヒト単球白血病細胞株 (THP-1) は phorbol myristate acetate によりマクロファージに誘導し、さらに Lipopolysaccharide、IFN- $\gamma$  で M1 マクロファージ、IL-4、IL-13 で M2 マクロファージに誘導した。

M1 及び M2 マクロファージの極性評価として細胞膜抗原をウェスタンブロット、分泌タンパク質を ELISA により評価した。また、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所創薬標的プロテオミクスプロジェクトとの共同研究により M2 マクロファージについて、ITZ 添加培養の有無によるタンパク発現の違いを液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS/MS) で網羅的に解析した。

抗腫瘍効果は、M2 マクロファージの上清との培養下、そして M2 マクロファージとの共培養下での Caski 細胞 (子宮頸がん細胞) の生存率を評価した。ITZ の添加培養はいずれも  $10^{-5}$ M とした。

結果：M1 マクロファージは、樹状突起を持ち紡錘形で接着性が強く、M2 マクロファージは大型球形多核で形態的にも異なっていた。M2 マクロファージは、ITZ で 24 時間処理すると M1 様の形態に変化し、CD163 および CCL18 の発現が減少した。この M1 様形態は、ITZ 投与 7 週間後も維持され、ITZ 除去後は元の形態に戻った。ITZ で処理した M2 マクロファージのプロテオミクスでも、腫瘍壊死因子 (TNF) 関連タンパク質のレベル上昇など、M1 様の表現型への変化が確認された。

M1 マクロファージとの共培養により、CaSki 細胞の増殖は有意に抑制された ( $p=0.012$ ) 一方で、M2 マクロファージでは増殖が促進された ( $p<0.0001$ )。

M2 マクロファージを ITZ 添加により培養した上清は ITZ のみを添加した培養と比較して有意に Caski 細胞増殖が抑制された ( $p<0.0001$ )。Caski 細胞は M2 マクロファージと共培養すると増殖が促進されるが ( $p<0.0001$ )、M2 マクロファージと共培養すると Caski 細胞のみを ITZ 添加培養したものに比べてさらに増殖が抑制された ( $p<0.0001$ )。

結論：ITZ は M2 マクロファージを M1 型に再分極させ、液性因子により子宮頸がん細胞の増殖を抑制することが明らかとなった。