

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	The cell-cell interaction between tumor-associated macrophages and small cell lung cancer cells is i...
Author(s)	入來, 豊久
Citation	
Issue date	2017-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/37822
Right	

入来 豊久氏の学位論文審査の要旨

論文題目

The cell-cell interaction between tumor-associated macrophages and small cell lung cancer cells is involved in tumor progression via STAT3 activation

(腫瘍随伴マクロファージと小細胞肺癌細胞の細胞間相互作用による STAT3 の活性化は小細胞肺癌の増殖に関わる)

小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC) は進行が速く、予後不良の疾患である。多くの悪性腫瘍において、マクロファージを含む様々な間質細胞が腫瘍増殖に重要な役割を果たしているが、SCLC における腫瘍随伴マクロファージ (tumor-associated macrophage: TAM) の重要性に関してはまだ十分に解明されていない。申請者らは、いくつかの悪性腫瘍において TAM が Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) の活性化を介して腫瘍の増殖を促すことを報告している。STAT3 は腫瘍増殖に関与する重要な刺激伝達転写分子として知られている。本研究では、TAM が STAT3 の活性化を介して SCLC の腫瘍増殖を促進するとの仮説を証明するため TAM と SCLC 細胞の細胞間相互作用に関して研究を行った。

方法として、熊本大学医学部附属病院で外科切除を行った SCLC 症例の病理標本を用い、原発巣を対象として、マクロファージの特異的マーカーの一つである CD204 と STAT3 活性化の指標であるチロシンリン酸化 (pSTAT3) の二重免疫染色を行った。また、ヒト SCLC 細胞株とヒト末梢血単核球由来マクロファージを用いた *in vitro* での共培養実験を行った。

その結果、SCLC の手術検体の免疫組織化学染色では、間質内のマクロファージに近接する腫瘍細胞の辺縁部領域を主体として活性化 STAT3 (pSTAT3) 陽性の腫瘍細胞を認めた。SCLC 細胞とマクロファージの間接共培養では、SCLC 細胞、マクロファージの両者において STAT3 が活性化された。更に、マクロファージの培養上清の添加のみによっても SCLC 細胞の STAT3 が有意に活性化された。マクロファージの培養上清は STAT3 の活性化を介して腫瘍細胞の増殖、浸潤を誘導し、更に、抗癌剤耐性やスフェア形成能を高めた。マクロファージの培養上清に含まれる interleukin-6 (IL-6)、CC chemokine ligand 4 (CCL4/MIP-1 β) は SCLC 細胞の STAT3 活性化を誘導した。マクロファージの培養上清による STAT3 の活性化は抗 CCL4 抗体では抑制できなかったが、抗 IL-6 受容体抗体で抑制された。以上の結果から、TAM が液性因子 IL-6 を介して STAT3 の活性化を引き起こし、SCLC の増殖や浸潤の促進、抗癌剤耐性に関わっていることが示唆された。

公開審査では、(1) SCLC における腫瘍免疫、(2) SCLC 再発例におけるマクロファージの関与、(3) 腫瘍周辺にマクロファージが集積する機構、(4) STAT3 以外のチロシンリン酸化、(5) マクロファージと SCLC 細胞の直接接着、(6) IL-6 の濃度勾配、(7) SCLC と他の癌との違い、(8) IL-6 以外の因子の関与、(9) STAT3 活性を抑制する新たな薬剤、(10) スフェア形成能の意義、(11) *in vitro* で使用したマクロファージの性質など、について活発な質疑が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、TAM が STAT3 の活性化を介して SCLC の増殖を促進することを見出し、TAM と SCLC 細胞の細胞間相互作用を制御することが SCLC の治療に繋がる可能性を示唆するものとして高く評価される。

審査委員長 細胞情報薬理学担当教授

中西宏之