

## 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	<a href="http://hdl.handle.net/2298/37822">http://hdl.handle.net/2298/37822</a>
Right	

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)

[ 目的 ] 小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC) は進行が早く、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。私の所属する研究室では、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 ] 熊本大学医学部附属病院で外科切除を行った SCLC 症例の病理標本を対象として、原発巣に対するマクロファージの特異的マーカーの一つである CD204 とともに、STAT3 活性化の指標であるチロシンリン酸化 STAT3 (pSTAT3) の二重免疫染色を行い、解析を行った。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。

[ 結果 ] SCLC の手術検体の免疫組織化学染色では、腫瘍周囲間質内のマクロファージに近接する腫瘍胞巣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 $\beta$ ) 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 抗体では抑制されなかったが、抗 IL-6 受容体抗体で抑制された。

[ 考察 ] 私の所属する研究室では、これまでにグリオーマ、卵巣癌、悪性リンパ腫などでは、間接共培養下よりも直接共培養下において癌細胞のより強い STAT3 の活性化と細胞増殖が誘導されることから、液性因子よりも癌細胞とマクロファージの直接接着が重要と考えられた。これに対し、本研究では、SCLC においてはマクロファージの培養上清の添加により、直接共培養と同程度の強い STAT3 の活性化が得られた。そこで、マクロファージ由来の液性因子が重要であると考え、その一つとして IL-6 を同定した。

[ 結論 ] TAM は STAT3 の活性化を介して SCLC の増殖に関わっており、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が示唆された。