

高石 清美 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

転写因子 Stat3 を介した卵巣癌細胞とマクロファージとの細胞間相互作用

(The cell-to-cell interaction between epithelial ovarian cancer cells and macrophages via Stat3 activation)

マクロファージは、抗腫瘍活性を示す M1 マクロファージと腫瘍増殖を促進する M2 マクロファージに分けられるが、腹腔マクロファージも、腹腔内環境に影響され M1 マクロファージあるいは M2 マクロファージに分化することが報告されている。進行卵巣癌においては、腹水中にマクロファージが増加していることが知られているが、進行卵巣癌細胞とマクロファージの相互関連については、十分に明らかでない。本研究は、進行卵巣癌腹水中におけるマクロファージの分化と、それに関与する signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) の活性化について解析し、マクロファージが癌細胞増殖に及ぼす影響について検討した。

ヒト卵巣癌患者の腹水細胞について免疫染色を行い、腹水中のマクロファージの活性化状況を分析した。次に、腹水上清のマクロファージの分化やヒト卵巣癌細胞株 (SKOV3) の増殖能に与える影響について検討し、腹水中の活性化因子について解析を加えた。さらに、マクロファージと SKOV3 細胞の細胞間相互作用について Stat3 の活性化に注目し検討を加えた。

ヒト卵巣癌患者の腹水中では、M2 マクロファージが増加していて、また、interleukin (IL)-6、IL-10、growth-related oncogene-alpha、vascular endothelial growth factor が高濃度に検出された。In vitro の実験では、卵巣癌 III+IV 期症例 (n=15) の腹水は、コントロール症例 (n=4) ならびに卵巣癌 I 期症例 (n=5) の腹水に比較して、SKOV3 細胞の増殖を有意に促進した。この進行卵巣癌腹水添加による SKOV3 細胞の増殖活性は、IL-6 および IL-10 に対する中和抗体によって有意に抑制された。次に、進行卵巣癌腹水存在下でマクロファージを培養すると、IL-10 の産生が増加し、Stat3 の活性化が誘導され、進行卵巣癌腹水添加はマクロファージを M2 マクロファージへと分化させることが明らかとなった。マクロファージと癌細胞の相互作用を解析した実験では、マクロファージと癌細胞それぞれの単独培養では、Stat3 は活性化されず、共培養ではそれぞれの細胞で Stat3 が活性化され、M1 マクロファージより M2 マクロファージとの共培養によって、より強い Stat3 の活性化が双方の細胞に誘導された。また、SKOV3 細胞では Cyclin D1 の発現の増強も観察された。一方、Stat3 を siRNA にてノックダウンしたマクロファージでは、IL-6 と IL-10 の産生が抑制され、SKOV3 細胞との共培養では、SKOV3 細胞の Stat3 の活性化と Cyclin D1 の発現が有意に抑制された。

以上より、卵巣癌患者の腹水中では、腫瘍細胞とマクロファージの相互作用を介して、マクロファージが Stat3 活性化により M2 マクロファージに分化し、このマクロファージが卵巣癌細胞の増殖と進展を促進する可能性が示唆された。また、この系では、IL-6 と IL-10 が細胞間相互作用に重要な役割を果たすものと考えられた。

審査では、卵巣癌の原因、卵巣癌発生とマクロファージやホルモンの関連性、原発巣と腹膜播種病巣でのマクロファージの状態の相違、M1 と M2 の出現比率、癌細胞とマクロファージのサイトカインの産生量の差異、M1/Th1 サイトカインの濃度変化、Stat3 に転写制御される遺伝子とこの実験系でのその機能、腹水に含まれる本発表で言及しなかった成分の意義、腹水中の他の細胞成分の関与、IL-6 と IL-10 の受容体発現の有無、卵巣癌の組織亜型による差異、消化器癌の腹膜播種との相違点、などについての質疑応答がなされ、申請者からは的確な返答がなされた。本研究は、卵巣癌の腹水における M2 マクロファージの腫瘍増殖・進展への働きと、癌-マクロファージ間細胞相互作用について明らかにした点で、学位に相応しい研究と評価された。

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査結果

学位申請者名：高石 清美

分野名またはコース名：婦人科学分野

学位論文題名： 転写因子 Stat3 を介した卵巣癌細胞とマクロファージとの細胞間相互作用
(The cell-to-cell interaction between epithelial ovarian cancer cells and macrophages via Stat3 activation)

指 導：

片瀨 秀隆 教授

竹屋 元裕 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年2月9日

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査委員 微生物学担当教授

赤池 孝章

審査委員 免疫学担当教授

阪口 量雄

審査委員 免疫識別学担当准教授

千住 寛