

Title	Invasion of uterine cervical squamous cell carcinoma cells is facilitated by locoregional interaction with cancer-associated fibroblasts via activating transforming growth factor-beta(Abstract_要旨)
Author(s)	Nagura, Michikazu
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2015-03-23
URL	http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k18894
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	奈倉道和
論文題目	Invasion of uterine cervical squamous cell carcinoma cells is facilitated by locoregional interaction with cancer-associated fibroblasts via activating transforming growth factor-beta (子宮頸部扁平上皮癌細胞の浸潤は、癌関連線維芽細胞との局所相互作用による TGF-β活性化を介して促進される)		
(論文内容の要旨) 子宮頸癌は婦人科で最も頻度の高いがんであり、組織型としては扁平上皮癌が大半を占め、特に 20～30 歳代の若年者で増加傾向にある。子宮頸癌の主な進展経路は間質反応を伴った子宮頸部間質および子宮傍組織への浸潤とリンパ節転移であり、その分子機序の解明が求められている。Transforming growth factor-beta(TGF-β)は、がんの浸潤にかかわるサイトカインとして知られるが、子宮頸癌の進展における役割は知られていない。そこで本研究では、癌細胞と癌関連線維芽細胞 cervical cancer-associated fibroblast(CCAF)との相互作用に着目しつつ、子宮頸癌の浸潤における TGF-βの役割について調べることを目的とした。 まず 2003 年から 2010 年までに手術を行った子宮頸部扁平上皮癌の 67 例について臨床病理学的検討を行ったところ、脈管侵襲とリンパ節転移が無再発期間の短縮と有意に相関していた(p<0.05)。さらに、TGF-β経路活性化の指標分子 pSMAD3 の免疫染色で、癌細胞塊の辺縁部のみに pSMAD3 が縁取り状に染色される症例でリンパ節転移が有意に多かった(p<0.05)ことから、癌細胞と周囲間質細胞との相互作用が TGF-βを介して癌細胞の浸潤やリンパ節転移を促している可能性が示唆された。 子宮頸部扁平上皮癌細胞株 CaSki を用いた実験で、recombinant TGF-β1 投与により、増殖能は影響を受けなかったが、pSMAD3 発現と浸潤能が亢進した。子宮頸癌組織由来の CCAF と CaSki との共培養上清を CaSki に投与すると、pSMAD3 発現と浸潤能が亢進した(p<0.05)。培養上清中の total TGF-β値は CCAF 単独培養で多かったが、活性型 TGF-βは共培養で多かった。また共培養では、TGF-βの活性化を促進する因子 thrombospondin-1(TSP-1)の発現が亢進していた(p<0.001)。CaSki または CCAF の TSP-1 発現を siRNA で抑制すると、共培養上清中の活性型 TGF-βの量が減少した(p<0.05)。子宮頸部扁平上皮癌 67 例の免疫染色で TSP-1 強発現は pSMAD3 の縁取り状染色と有意に相関していた(p<0.05)。 本研究の結果から、子宮頸部扁平上皮癌においては癌細胞と CCAF の相互作用によって TSP-1 が産生され、その TSP-1 が TGF-βを活性化し、癌細胞の浸潤を促進する可能性が示された。 本研究の成果が子宮頸部扁平上皮癌に対する新たな治療戦略の開発につながることを期待される。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、子宮頸部扁平上皮癌における癌細胞と癌関連線維芽細胞の相互作用が TGF-βを介して癌の浸潤に影響を及ぼす分子機序について検討したものである。

まず、実際の子宮頸部扁平上皮癌 67 症例の検討で、TGF-β経路活性化の指標分子 pSMAD3 が癌細胞塊の辺縁部のみに縁取り状に発現している症例では、リンパ節転移が多かった。そして、子宮頸部扁平上皮癌細胞株 CaSki を用いた実験では、CaSki に recombinant TGF-β1 を投与すると pSMAD3 発現と浸潤能が亢進した。また、CaSki と子宮頸癌の癌関連線維芽細胞 cervical cancer-associated fibroblast(CCAF)とを共培養すると、共培養上清中における活性型 TGF-βが増加した。その一方で、CaSki または CCAF いずれの細胞においても、TGF-βの活性化促進因子 thrombospondin-1(TSP-1)の発現を siRNA で抑制すると、共培養上清中における活性化 TGF-βの量が減少した。以上の結果から、子宮頸部扁平上皮癌においては、癌細胞と CCAF の相互作用によって TSP-1 が産生され、その TSP-1 が TGF-βを活性化し、癌細胞の浸潤を促進する可能性が示された。

以上の研究は、それまで未解明であった子宮頸部扁平上皮癌の浸潤にかかわる分子機序の一端を解明することに貢献し、新たな治療戦略の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 2 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降