

杉原 栄孝 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

消化器癌における腫瘍間質内マクロファージによる腫瘍進展機構の解明 (Clarification of tumor progression mediated by tumor-associated macrophages)

腫瘍微小環境と癌細胞との相互作用は、癌の進展において重要な役割を担っている。本研究は、腫瘍微小環境の構成細胞の一つである腫瘍間質内マクロファージ (TAM: Tumor-associated macrophages) による、micro RNA (miRNA) を介した腫瘍の進展を制御する Bmi1 および CD44v9 分子の発現調節の分子機構を、解明することを目的として行われた。

THP1 細胞株より誘導したマクロファージ(Mφ)との共培養により、癌細胞における Bmi1 と CD44 の発現および sphere 形成能が増強した。さらにヒトの胃癌および大腸癌の免疫組織化学的解析により、Bmi1 の発現と Mφ のマーカーである CD68 および CD163 の発現は正に相関していた。また in silico 解析、miRNA microarray および miRNA PCR array 解析により、Bmi1 の発現を抑制する miRNA として miR-30e* が、また CD44 の発現を抑制する miRNA として miR-328 が同定された。miR-30e* は Bmi1 の mRNA の 3'UTR に結合し、胃癌細胞株に miR-30e* を強制発現させると、Bmi1 の発現と癌細胞の Sphere 形成能が抑制された。さらに胃癌の臨床検体における Bmi1 の発現は、miR-30e* の発現と負の相関を示すことが明らかにされた。

一方 miR-328 は CD44 の mRNA の 3'-UTR に結合して、CD44 の発現を抑制した。消化器癌細胞株における miR-328 の強制発現により CD44v9 の発現が抑制され、細胞増殖および酸化ストレスと抗癌剤への耐性が抑制された。さらに H₂O₂ 処理あるいは THP1 細胞株より誘導した Mφ により産生された ROS を介して、胃癌細胞株における miR-328 の発現が抑制され CD44v9 の発現が増強した。胃癌組織における CD44v9 と CD68 および CD163 の発現は正の相関を示し、CD44v9 と miR328 の発現は負の相関を示した。以上より TAM が癌細胞における miR-30e* および miR-328 の発現抑制を介して、Bmi1 や CD44v9 などの腫瘍の進展促進分子の発現を増強していることが示された。

審査では、1) 検討した Mφ のマーカー分子の性格、2) 癌組織に浸潤している Mφ の数や種類と癌の組織型や悪性度との関係、3) M1 および M2 Mφ の浸潤と癌の悪性度や予後との関連、4) TAM の起源や分化過程と通常の Mφ との違い、5) 実験の諸条件と癌細胞における sphere 形成の意義、6) miR-30e* を選定する際に用いた 2 種類の癌細胞の妥当性、7) miR-30e* で発現が変化する Bmi1 以外の分子、8) 個々の臨床検体における miRNA と Bmi1 および CD44v9 の発現の相関関係、9) 癌細胞で CD44v9 が発現する機序、10) 使用した癌細胞株における癌幹細胞分画の有無、11) TAM が miRNA の発現を制御する機序、12) TAM の免疫学的機能、13) miRNA を標的とする癌治療法の可能性、などについて質疑がなされ、申請者よりの確かな回答がなされた。

本研究は腫瘍微小環境を構成する TAM が癌細胞との相互作用の結果、消化器癌細胞における miR-30e* および miR-328 などの miRNA の発現抑制を介して、Bmi1 および CD44v9 分子の発現を増強し、消化器癌の増大と進展を促進している可能性を示した研究として、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治