

学位論文抄録

Down-regulation of 15-PGDH by interleukin-1 beta from activated macrophages leads to poor prognosis in pancreatic cancer

(膵癌浸潤マクロファージ由来 IL-1 β による 15-PGDH 発現抑制は膵癌進展を促進している)

有馬 浩太

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: Chronic inflammation has a crucial role in cancer development and progression of various tumors, including pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). The arachidonate cascade is a major inflammatory pathway and produces several metabolites, such as prostaglandin E₂ (PGE₂). The enzyme 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) degrades prostaglandin and is frequently decreased in several types of cancer; however, the molecular mechanisms of 15-PGDH suppression are still unclear. The current study was conducted to elucidate the molecular mechanisms and clinical significance of 15-PGDH suppression in PDAC progression.

Methods: The clonogenic growth potential of 15-PGDH-positive cells was assessed in vitro by growth assays. Protein levels were evaluated by western blotting, flow cytometry, and ELISA analysis. We next investigated the effects of interaction between PDAC cells and macrophage using indirectly and directly co-culture assay. Finally, 15-PGDH and CD163 expression was examined by immunohistochemistry in 107 primary surgical specimens of PDAC and analyzed a relationship with clinicopathological factors and clinical outcomes.

Results: Interleukin-1 beta (IL-1 β), a pro-inflammatory cytokine, down-regulates 15-PGDH expression in PDAC cells, and IL-1 β expression was inversely correlated with 15-PGDH levels in PDAC frozen tissues. In addition, activated macrophages produced IL-1 β and reduced 15-PGDH expression in PDAC cells. Furthermore, the number of CD163-positive tumor-associated macrophages (TAMs) was shown to be inversely correlated with 15-PGDH levels in PDAC cells by immunohistochemical staining of 107 PDAC samples. Finally, low 15-PGDH expression was significantly associated with advanced tumors, presence of lymph node metastasis and nerve invasion, and poor prognosis in PDAC patients.

Conclusions: Our results indicate that IL-1 β derived from TAMs suppresses 15-PGDH expression in PDAC cells, resulting in poor prognosis of PDAC patients.

学位論文抄録

【目的】

慢性炎症はあらゆる癌腫において発癌、癌の進展に関与することが知られている。慢性炎症の結果活性化するアラキドン酸カスケードはシクロオキシゲナーゼ (COX) によってプロスタグランジン E2 (PGE2) などの高い生理活性を有した代謝物を産生し、癌関連死亡を上昇させる。近年 PGE2 の分解酵素である 15-PGDH はいくつかの癌腫において癌抑制遺伝子として報告されているが、膵癌における 15-PGDH の発現を制御するメカニズムに関してはよくわかっていない。

【方法】

膵癌細胞株を用いて、15-PGDH の発現抑制を行った際の増殖能を評価した。また 15-PGDH 発現を制御する炎症性サイトカイン投与を行い、15-PGDH 発現を評価した。炎症性サイトカイン産生細胞として、腫瘍関連マクロファージ (TAMs) との共培養を行った際の 15-PGDH 発現を評価した。また、根治的膵切除を行った浸潤性膵管癌 107 症例を用いて、15-PGDH の発現を免疫染色にて評価し、TAMs のマーカーである CD163 発現との相関や臨床病理学的因子、予後解析を行った。

【結果】

膵癌細胞株を用いて siRNA による 15-PGDH 発現抑制を行ったところ、細胞増殖能が有意に亢進した。次に、炎症性サイトカインである IL-1 β 刺激によって 15-PGDH 発現が低下した。さらに IL-1 β 産生細胞として知られているマクロファージとの共培養を行ったところ、同様に 15-PGDH 発現が有意に低下した。また根治的膵切除を行った浸潤性膵管癌 107 例を対象に 15-PGDH の免疫染色を行い、2 群に分類した (低発現群 60 例、高発現群 47 例)。15-PGDH 低発現群は全生存期間、無再発生存期間が有意に不良であった。さらに、膵癌組織における 15-PGDH 発現と CD163 陽性マクロファージの浸潤細胞数には有意な逆相関関係を認めた。

【結語】

膵癌微小環境を構成する浸潤マクロファージ由来の IL-1 β が、膵癌組織の 15-PGDH 発現を抑制し、膵癌の増殖・進展を促進していることが示唆された。