

論文審査の結果の要旨

氏名：西 尾 幸 奈

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：単球由来細胞株 THP-1 の IL-8 分泌における癌細胞由来 IL-8 の役割

審査委員：(主 査) 教授 鈴木 直 人

(副 査) 教授 清水 典 佳

教授 浅野 正 岳

教授 大木 秀 郎

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は頭頸部の悪性腫瘍の中で発生率が最も高く、世界 6 大主要癌のうちの一つである。OSCC では NF- κ B や AP-1 などの転写因子が恒常的に活性化されており、前癌病変、初期癌、浸潤癌と病変の進行に伴ってこれらの活性が増強することが知られており、病変の悪性化ときわめて密接な関係があることが示されている。これら転写因子の異常な活性は、様々なサイトカインやケモカインの自発的な分泌を引き起こし、癌細胞の増殖と進展にとって有利に働くことが証明されている。中でも IL-8 はその血管新生活性によって OSCC の成長を促進することが知られており、OSCC 以外の様々なタイプの癌細胞からも産生されている。IL-8 の作用は、特異的受容体である CXCR1 および CXCR2 と高い親和性で結合することによって発揮される。

腫瘍細胞と腫瘍内微小環境の複雑な相互作用は癌の増殖と進展に極めて重要な役割を担っている。腫瘍内微小環境は、活性内皮細胞、腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophages: TAMs)、骨髄由来細胞を含む種々の間質細胞からなる。このうち TAMs には M1 および M2 タイプがあり、それぞれ癌の増殖抑制と増殖促進という正反対の作用を有するとされている。TAMs における IL-8 受容体の発現はすでに報告されているが、癌細胞が分泌する IL-8 の TAMs に対する影響については知られていない。そこで本研究では、単球由来細胞株である THP-1 の血管新生活性に対する、OSCC 由来 IL-8 の効果について検討した。

ヒト歯肉扁平上皮癌由来細胞株である Ca9-22 および THP-1 の培養上清中に含まれる IL-8 の濃度を ELISA で定量した。さらに Ca9-22 の培養上清 (Ca-sup) 中の IL-8 を免疫沈降法により除去し、THP-1 に作用させた際の IL-8 分泌の変化を検討した。血管新生関連遺伝子である IL-8, VEGF および b-FGF の転写レベルでの誘導を real-time PCR で検討した。また、THP-1 の IL-8 分泌誘導におけるシグナル伝達経路について、Luciferase assay, Inhibitor assay, Western blotting にて検討を行った。

その結果、以下の結論を得た。

1. OSCC 由来の IL-8 は THP-1 における IL-8 分泌を顕著に増強した。
2. Ca-sup 中の IL-8 を除去すると、THP-1 の IL-8 分泌は著しく減少した。
3. THP-1 における IL-8 誘導は転写レベルで調節されていた。
4. IL-8 以外の血管新生遺伝子である VEGF および b-FGF も Ca-sup によって発現が増強された。
5. THP-1 における IL-8 分泌誘導には MAPK 経路が重要な役割を果たしていると考えられた。

以上のことから、OSCC 由来の IL-8 は MAPK 経路を介して腫瘍内微小環境に浸潤するマクロファージに作用して、血管新生活性を高めると考えられた。

本研究において、IL-8 を介した癌細胞とマクロファージの相互作用を明らかにしたことは、癌の増殖と進展における新たなメカニズムの発見という点で極めて重要であり、癌研究の発展に寄与するところが大きいものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 28 年 3 月 9 日