

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		卵巣癌微小環境におけるケモカインシステムの分子病理学的役割の解析および分子標的治療の開発
研究代表者	所属・職名・氏名	和歌山県立医科大学・教授・井篁一彦
研究分担者	所属・職名・氏名	和歌山県立医科大学・准教授・木村章彦
	所属・職名・氏名	和歌山県立医科大学・大学院生・谷崎優子
	所属・職名・氏名	和歌山県立医科大学大学院生・小林彩
受入担当教員	職名・氏名	教授・向田直史
【研究目的】	卵巣癌は、特に早い段階で腹膜播種という増殖、進展、転移、再発形式をとる点で、血行性転移やリンパ行性転移を主体とするような他の癌種とは異なっている。癌微小環境におけるマクロファージや線維芽細胞などの間質細胞の浸潤・増殖にはケモカインシステムが関与していることが示唆されているが、これまで卵巣癌の腹膜播種におけるケモカインシステムについての詳細な研究はほとんどみられていない。申請者は、卵巣癌微小環境内の間質細胞と腫瘍細胞のクロストークにおけるケモカインシステムの病態生理的役割を解析している。 さらに、卵巣癌の播種、転移に対する新たな治療法樹立や治療薬の開発といった臨床応用へ向けて基盤の確立を目指す。	
【研究内容・成果】	【目的】我々は、ケモカインの一つであるフラクタルカイン (CX3CL1) およびそのレセプター (CX3CR1) に着目し、卵巣癌腹膜播種における CX3CL1-CX3CR1 システムの分子病理学的役割を検討した。 【方法】(1) C57Bl/6 マウス (WT) および <i>Cx3cr1</i>^{-/-} マウスに ID8 細胞 (5x10⁶個/マウス) を腹腔内移植し、腹膜播種の程度、生存率及び腫瘍関連分子の発現を検討した。(2) 手術検体より得られたヒト卵巣腫瘍組織について、CX3CL1 および CX3CR1 の mRNA およびタンパクレベルでの発現を検討した。 【成績】(1) ID8 細胞を WT および <i>Cx3cr1</i>^{-/-} マウスに腹腔内移植し、Day79 および Day84 に開腹したところ、<i>Cx3cr1</i>^{-/-} マウスでは腫瘍形成、腹水量は有意に減少していた。また、<i>Cx3cr1</i>^{-/-} マウスの生存期間は WT マウスに比べて有意に延長した。腫瘍組織の免疫組織学的検討では、<i>Cx3cr1</i>^{-/-} マウスにおいて腫瘍内のマクロファージと線維芽細胞の減少を認めた。また、<i>Cx3cr1</i>^{-/-} マウスでは MMP-2、TGF-β の遺伝子発現及び産生細胞の減少を認めた。さらに MMP-2 及び TGF-β 産生細胞はマクロファージと判明した。 (2) ヒト卵巣腫瘍において、漿液性腺腫に比べ漿液性腺癌では CX3CL1 および CX3CR1 の mRNA レベルでの発現が有意に高く、免疫組織染色を行ったところ、CX3CL1 は癌細胞に、CX3CR1 は間質細胞に局在していることが明らかとなった。 【結論】癌微小環境内において、CX3CL1-CX3CR1 システムがマクロファージの動員に関与し、腫瘍内に浸潤したマクロファージは Tumor-associated macrophage (TAM) として、卵巣癌進展に有利な環境を作りだしていることが示唆された。	
【成果等】	【主な論文発表】 未発表	
	【学会発表】 平成 26 年 6 月 (兵庫) マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム 平成 26 年 7 月 (石川) 第 23 回 がん転移学会学術集会 平成 26 年 7 月 (栃木) 第 56 回 日本婦人科腫瘍学会 平成 26 年 12 月 (和歌山) 和歌山悪性腫瘍研究会 平成 27 年 4 月 (神奈川) 第 67 回 日本産婦人科学会学術集会	
	【その他特筆事項】 なし	