

Tumor-Associated Macrophage Promotes Tumor Progression via STAT3 Signaling in Hepatocellular Carcinoma

間野, 洋平

<https://hdl.handle.net/2324/1398278>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）



氏名・(本籍・国籍)	ま の よう へ い 間 野 洋 平 (岡山県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第2625号
学位授与の日付	平成25年5月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学 位 論 文 題 目	Tumor-Associated Macrophage Promotes Tumor Progression via STAT3 Signaling in Hepatocellular Carcinoma (肝細胞癌において腫瘍関連マクロファージは腫瘍細胞のSTAT3シグナルを通じて腫瘍の発育を促進する)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 鈴 木 聡 (副 査) 教 授 山 崎 晶 教 授 赤 司 浩 一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】STAT3はサイトカイン等の刺激により細胞増殖を促進する遺伝子の転写を惹起する。一方、癌の浸潤における腫瘍関連マクロファージ(TAM)の重要性が報告されている。今回、我々は肝細胞癌におけるSTAT3活性化の意義とTAMの関連を明らかにする。

【対象】肝細胞癌治療切除101例(1997～2003)。

【方法】切除標本のリン酸化STAT3(pSTAT3)の免疫組織化学染色を行い、陽性群と陰性群の2群に分類し、臨床病理学的因子と予後との関連を解析した。CD68、CD163の免疫染色を行い、TAMの局在とpSTAT3陽性癌細胞との関連を評価した。肝細胞癌細胞株を用いて、IL-6による刺激とS3I-201(STAT3阻害薬)投与による細胞の増殖進展を細胞数の計測とwound healing assayを用いて評価した。

【結果】pSTAT3は肝細胞癌の36例(35%)が陽性であった。pSTAT3陽性群は陰性群に比べ有意に腫瘍径が大きく、肝内転移が多く、Bcl-XL陽性細胞、ki-67陽性細胞数が多かった。全生存率、無再発生存率で陽性群が有意に予後不良であった。pSTAT3陽性癌細胞の周囲にはCD68陽性細胞、CD163陽性細胞が有意に多かった。2重染色にてCD163陽性細胞はIL-6で染色された。肝癌細胞株ではIL-6によりSTAT3の活性化と増殖進展が促進され、S3I-201の投与によりその効果は抑制された。

【まとめ】STAT3の活性化は、肝細胞癌において増殖、進展に関与しており、TAMがIL-6の刺激により癌のSTAT3を活性化している可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍関連マクロファージ(TAM)の浸潤が腫瘍の増大や転移、予後に関連していることがこれまでにいくつか報告されているものの、未だ明らかにすべき点が数多く残っています。

申請者は、ヒト肝細胞癌症例の36%でリン酸化STAT3(pSTAT3)が陽性であること、またpSTAT3は患者生存率・腫瘍径・肝内転移・AFP・Bcl-XL・ki-67陽性率などと有意な相関があることを、101例の肝細胞癌切除標本を用いて明らかにしました。

またpSTAT3陽性肝癌細胞の周囲には、CD68やCD163陽性のTAM細胞が多く集積しており、TAM陽性細胞からのIL-6の高い産生も認められました。

さらに肝癌細胞株を用いて、IL-6 による STAT3 の活性化依存性に、肝癌細胞の増殖・遊走が促進されることも示しました。

このように、活性化された TAM が、IL-6 等の産生を介して肝癌細胞における STAT3 を活性化し、これによって腫瘍をさらに進展させることを示しました。今後 STAT3 シグナルや TAM を標的とする薬剤が肝細胞癌の治療ターゲットとなることが期待できます。

以上の成績は Pathobiology 誌に掲載され、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられます。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、おおむね満足すべき回答を得ました。

以上のことから、調査委員合議の結果、試験は合格と判断致しました。