

Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways

鍋島, 央

<https://hdl.handle.net/2324/1500584>

出版情報：九州大学，2014，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（2）



氏 名：鍋島 央

論文名：Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways
(腫瘍関連マクロファージは粘液型脂肪肉腫において予後不良と相関し HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt 経路を介して脂肪肉腫の細胞運動・浸潤を促進する)

区分：甲

論文内容の要旨

粘液型脂肪肉腫(myxoid liposarcoma 以下 MLS)は脂肪肉腫のうち2番目に多い組織型であり、約3分の1の症例で遠隔転移を認めるといわれている。しかしながら、浸潤・転移のメカニズムはいまだ不明である。腫瘍関連マクロファージ(tumour-associated macrophages 以下 TAMs)は様々な腫瘍において腫瘍の浸潤・転移および予後に重要な働きをしていることが報告されており、本研究では MLS と TAMs の関連について検討した。まず初発の MLS78 症例を用いてマクロファージ浸潤と予後との相関を免疫染色にて評価したところ CD68 陽性細胞数の多い群は有意に予後不良であった。また蛍光二重免疫染色にて CD68 と CD163 共発現を確認し、MLS 内に浸潤している TAMs は高頻度に M2 マクロファージであることが示唆された。In vitro では MLS 細胞株の増殖、細胞運動、浸潤に対するマクロファージの効果を検討した。マクロファージ培養上清刺激により MLS 細胞の上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor 以下 EGFR)が活性化され、MLS 細胞の運動・浸潤の亢進を認めた。また、ヘパリン結合性 EGF 様成長因子(heparin-binding EGF-like growth factor 以下 HB-EGF)が重要なリガンドと考えられた。HB-EGF による MLS 細胞の運動・浸潤の亢進にはホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ(phosphoinositide 3-kinase 以下 PI3K)/Akt 経路が最も関与していると考えられた。また、MLS 臨床サンプルにおけるリン酸化 EGFR の発現はマクロファージの浸潤と相関していた。さらに、臨床病理学的因子と MLS の予後との関連を解析し、多変量解析においてもマクロファージの浸潤は有意に予後不良であった。MLS においてマクロファージの浸潤は予後不良因子であり、HB-EGF-EGFR-PI3K/ Akt シグナル伝達経路は、TAMs 誘導性の MLS 細胞運動・浸潤に重要な役割を果たしていると考えられた。MLS と TAMs の関係性は MLS の新規治療ターゲットとなり得ると考えられた。