

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16717

研究課題名(和文)肉腫における炎症性サイトカインのマクロファージを介した役割の解明

研究課題名(英文)Elucidation of inflammatory cytokines via macrophage in the tumor microenvironment of Ewing's sarcoma

研究代表者

飯田 圭一郎(Iida, Keiichiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：70782621

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):マクロファージはがん微小環境を構成する細胞の一種であり、腫瘍随伴マクロファージは血管因子の産出、細胞外基質の改変などを介し腫瘍の成長に関わっている。腫瘍の産出するサイトカインがマクロファージに作用することがその一因とされている。肉腫にはEwing肉腫のように高い炎症反応を特徴としたものもあり、我々は肉腫から産出される炎症性サイトカインの一種であるMCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)がマクロファージの質的変化を引き起こすことにより、マクロファージから分泌される基質分解酵素が血管新生を誘導し、がんの増殖に関連している可能性を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性サイトカイン安定発現細胞株を作成し、腫瘍に浸潤したマクロファージを回収、解析することにより、肉腫とマクロファージの相互関係について解析を行った。Ewing肉腫では有効な化学療法は限られている。本研究の結果により、Ewing肉腫のがん微小環境を標的とした分子標的治療の可能性を開くことが期待される。

研究成果の概要(英文):Recent studies have highlighted the importance of cells from the tumor stroma. Among them, tumor-associated macrophages (TAMs) have an important role in solid-tumor behavior including invasion, angiogenesis, and metastasis. We have reported the elevated C-reactive protein concentration and white blood cell counts were significantly associated with higher infiltration of TAMs, and TAMs enhanced the progression of Ewing sarcomas through angiogenesis. These results indicated the importance of the regulation factor of macrophage. MCP-1(Monocyte Chemotactic Protein-1) is one of the inflammation cytokines and the most potent chemoattractant for monocytes which belong to the C-C chemokine group. Our study reported the MCP-1 from Ewing tumor cells activated macrophages and the matrix metalloproteinase secreted by the activated macrophage produced angiogenesis and tumor progression.

研究分野：肉腫 がん微小環境

キーワード：マクロファージ がん微小環境 肉腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Ewing 肉腫は主に小児、若年者に発生する高い炎症反応を特徴とした悪性腫瘍である。我々は Ewing 肉腫において炎症反応とマクロファージの浸潤は相関関係にあり、両者は共に予後不良因子の一つであることを証明した。このことはマクロファージ制御因子が Ewing 肉腫の予後に重要である可能性を示唆している。

2. 研究の目的

本研究の目的はマクロファージ制御因子である MCP-1 (Monocyte chemoattractant Protein-1) に着目し、がん微小環境における MCP-1 の役割をマクロファージとの相互関係から明らかにすることである。本研究により Ewing 肉腫のがん微小環境を標的とした新たな分子標的治療の可能性を開くことが期待される。

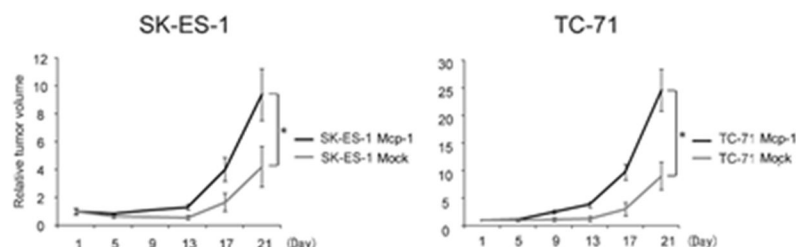
3. 研究の方法

- (1) Ewing 肉腫細胞株で MCP-1 の発現を RT-PCR, ELISA を用いて調査。
- (2) MCP-1 安定過剰発現細胞株をレンチウイルスで作成。
- (3) マウス皮下に MCP-1 過剰発現細胞株を移植し、増殖能を評価。
- (4) 腫瘍切片を病理で評価。
- (5) MCP-1 過剰発現細胞に浸潤しているマクロファージを回収し、発現を解析。

4. 研究成果

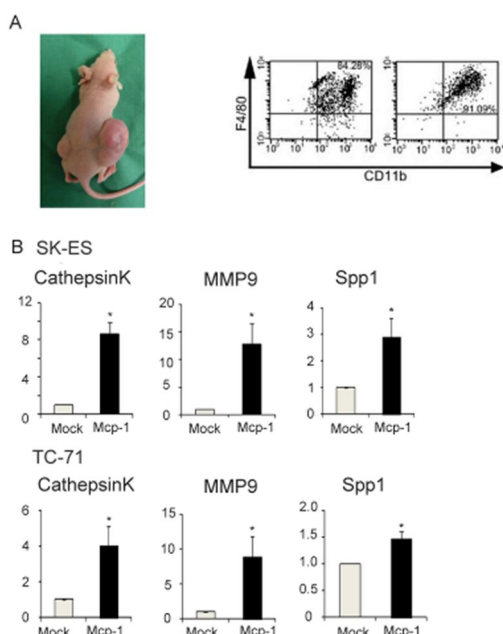
- (1,2) Ewing 肉腫細胞株では MCP-1 の発現は細胞株により異なっており、MCP-1 安定過剰発現細胞株を作成した。In vitro では腫瘍の増殖能に変化はなかった。
- (3) MCP-1 過剰発現株をマウス皮下に移植したところ増殖能は亢進していた(図1)。

図1 マウス皮下に移植した腫瘍株の増殖曲線



- (4) 過剰発現細胞株の病理切片では腫瘍への浸潤血管数が増加していた。
- (5) 腫瘍に浸潤したマクロファージを回収し解析したところ、基質分解酵素の発現が亢進していた(図2)。

図2 腫瘍に浸潤したマクロファージの RT-PCR



腫瘍から分泌される MCP-1 はマクロファージの質的変化をきたす。活性化したマクロファージは基質分解酵素を分泌し血管新生を誘導することにより、腫瘍の増殖に関連している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimada Eijiro, Matsumoto Yoshihiro, Nakagawa Makoto, Susuki Yosuke, Endo Makoto, Setsu Nokitaka, Fujiwara Toshifumi, Iida Keiichiro, Nabeshima Akira, Yahiro Kenichiro, Kimura Atsushi, Hirose Takeshi, Kanahori Masaya, Oyama Ryunosuke, Oda Yoshinao, Nakashima Yasuharu	4. 巻 126
2. 論文標題 Methylation-mediated silencing of protein kinase C zeta induces apoptosis avoidance through ATM/CHK2 inactivation in dedifferentiated chondrosarcoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1289 ~ 1300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-021-01695-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haruta Yohei, Kobayakawa Kazu, Saiwai Hirokazu, Hata Kazuhiro, Tamaru Tetsuya, Iura Hiroataka, Ono Gentaro, Kitade Kazuki, Kijima Ken, Iida Keiichiro, Kawaguchi Kenichi, Matsumoto Yoshihiro, Kubota Kensuke, Maeda Takeshi, Konno Dai-Jiro, Okada Seiji, Nakashima Yasuharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Zinc chelator treatment in crush syndrome model mice attenuates ischemia?reperfusion-induced muscle injury due to suppressing of neutrophil infiltration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19903-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------