

Tumor-associated macrophages promote prostate cancer migration through activation of the CCL22-CCR4 axis

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/48167

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博第 84 号 氏名 AERKEN MAOLAKE

論文審査担当者 主査 矢野 聖二

副査 華山 力成

向田 直史

学位請求論文

題 名

Tumor-associated macrophages promote prostate cancer migration through activation of the CCL22-CCR4 axis

(CCL22-CCR4 シグナルの活性化を介した腫瘍随伴性マクロファージによる前立腺癌細胞活性化機構)

掲載雑誌名 Oncotarget 第8巻第6号 9739頁～9751頁 平成29 年2月掲載

マクロファージは M1 と M2 の二つに大別でき、M2 タイプに分類される腫瘍随伴性マクロファージは、癌細胞を活性化させることが報告されている。以前、当教室では、腫瘍随伴性マクロファージが前立腺癌細胞のケモカイン CCL2 の分泌亢進とその受容体 CCR2 の発現亢進をもたらし、CCL2 の自己分泌作用を促進することによって前立腺癌細胞の遊走能を亢進させることを明らかにした。興味深いことに、乳癌においては、ケモカイン CCL17 と CCL22 の共通の受容体である CCR4 の発現レベルと肺転移に関連があることが最近報告された。前立腺癌においても多彩なケモカインの関与が考えられ、本研究ではすでに報告した CCL2-CCR2 シグナルと、前立腺癌では全く役割が知られていない CCL17/22-CCR4 シグナルとの間にどのような関連があるかを明らかにし、前立腺癌進展におけるこれらのシグナルの役割を解明することとした。

ヒト前立腺癌細胞株を用いて、単球系細胞株（マクロファージ様細胞）の存在・非存在下で遊走能試験・浸潤能試験を行った。様々な条件下で前立腺癌細胞での CCR2 と CCR4 の発現の変化を調べた。また、前立腺癌の臨床検体を用い、患者背景と CCR2 と CCR4 の発現の程度との関連を調べた。

マクロファージは CCL2 の分泌を介して前立腺癌細胞の遊走能・浸潤能を亢進させた。PCR やウェスタンブロット、免疫細胞染色で、ヒト前立腺癌細胞株に CCR4 が発現していることを確認した。CCL2 は前立腺癌細胞からの CCL22 の分泌および CCR4 の発現を亢進させた。CCL22 もまた前立腺癌細胞の遊走能を亢進させた。受容体アンタゴニストを用いて CCL2-CCR2 シグナルと CCL22-CCR4 シグナルをそれぞれ阻害するとどちらも前立腺癌細胞の遊走能が減弱した。CCL2-CCR2 シグナルと CCL22-CCR4 シグナルは Akt のリン酸化を促進したが、CCR4 のアンタゴニストは CCR2 のアンタゴニストより強く Akt のリン酸化を阻害した。前立腺癌細胞の遊走能については CCL22-CCR4 シグナルは CCL2-CCR2 シグナルより重要な役割を果たしていると考えられた。免疫組織染色で、前立腺癌組織のほうが正常前立腺組織より CCR2 と CCR4 の発現が強かった。興味深いことに、CCR2 と CCR4 の発現の強さは非常に高い相関が認められた。さらに、CCR4 の発現の強さと TNM ステージの進行はよく相関していた。

本研究では、前立腺癌組織だけではなく前立腺癌細胞株にも CCR4 が発現しており、CCR4 が前立腺癌細胞の遊走能・浸潤能に重要な役割を果たしていることを初めて明らかにした。腫瘍随伴性マクロファージにより活性化される CCL22-CCR4 シグナルは前立腺癌の新規治療ターゲットやバイオマーカーとなる可能性がある。