

|           |  |   |
|-----------|--|---|
| 研究区分      | 一般共同研究   |   |
| 研究課題      | 卵巣癌腹膜播種モデルにおけるケモカイン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医学部・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医学部・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医学研究科・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医学研究科・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】    | <p>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。申請者らは、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する。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に基盤の確立を目指す。</p>   |   |
| 【研究内容・成果】 | <p>【目的】近年、癌微小環境におけるケモカインシステムの関与が明らかになってきた。今回、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。</p> <p>【方法】(1)マウス卵巣癌細胞株ID8 細胞におけるケモカイン・ケモカインレセプターの発現をreal time RT-PCRで網羅的に検討した。その中からCX3CL1-CX3CR1 システムに着目し、培養液中にCX3CL1 を添加し、ID8 細胞の増殖能、遊走能を検討した。(2) C57Bl/6 マウス (WT) および <i>Cx3cr1</i><sup>-/-</sup> マウスにID8 細胞 (5x10<sup>6</sup>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。</p> <p>【成績】(1)ID8 細胞において、8種類のケモカイン、8種類のケモカインレセプターのmRNA発現を認めた。CX3CL1, CX3CR1 については、mRNAおよびタンパク発現を認めた。CX3CL1 添加によりID8 細胞の遊走能は亢進したが (P&lt;0.001)、増殖能に差は認めなかった。(2)ID8 細胞をWTおよび <i>Cx3cr1</i><sup>-/-</sup> マウスに腹腔内移植し、Day84に開腹したところ、<i>Cx3cr1</i><sup>-/-</sup> マウスでは腫瘍形成は有意に減少していた (平均;48±8.0個 vs. 83±4.7個, P=0.005)。また、<i>Cx3cr1</i><sup>-/-</sup> マウスの生存期間はWTマウスに比べて有意に延長した (中央値;101日 vs. 94日, P=0.0025)。WTマウスの腹水中にはCX3CR1 陽性マクロファージを多数認めた。腫瘍組織の免疫染色では、<i>Cx3cr1</i><sup>-/-</sup> 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><sup>-/-</sup> 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。</p> <p>【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。</p> |   |
| 【成果等】     | 【主な論文発表】   | 未発表   |
|           | 【学会発表】   | <p>平成 25 年 12 月 (京都) 第 3 回 アジア婦人科腫瘍学会 (ASGO) 学術集会</p> <p>平成 26 年 3 月 (鳥取) 第 13 回 婦人科がん分子標的研究会学術集会</p> <p>平成 26 年 4 月 (東京) 第 66 回 日本産婦人科学会学術集会</p> |
|           | 【その他特筆事項】  | なし  |