

論 文 内 容 要 旨

題目 Nab-paclitaxel interrupts cancer-stromal interaction through C-X-C motif chemokine 10-mediated interleukin-6 downregulation in vitro

(Nab-paclitaxel は in vitro で C-X-C motif chemokine 10 を介した interleukin-6 制御により 癌-間質相互作用を抑制する)

著者 Feng R, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M.

平成 30 年 8 月発行 Cancer Science 第 109 巻 8 号
2509 ページから 2519 ページに発表済

内容要旨

近年、悪性腫瘍の進展・治療ターゲットとして腫瘍微小環境が注目されており、腫瘍は癌細胞だけでなく線維芽細胞、血管内皮細胞、免疫担当細胞などにより構成され相互作用を有することが報告されている。線維芽細胞は正常状態では各種の臓器に特異な細胞形態（星型）で存在しており、炎症細胞では組織の修復などを図るために線維芽細胞から筋線維芽細胞へと分化する。癌関連線維芽細胞（Cancer-associated fibroblasts: CAF）は癌において間質に存在する筋線維芽細胞で隣星細胞（pancreatic stellate cell : PSC）を由来とするものと考えられ、細胞外基質を産生して desmoplastic reaction を形成する。また隣癌細胞と CAF は液性因子を介して、あるいは直接刺激によって相互に作用を及ぼし、癌の微小環境を形成することから、CAF を therapeutic target とした新規治療法の開発が癌治療抵抗性解除の点から、極めて重要であると考ええる。

今回我々が着目した nab-paclitaxel (nab-PTX) は paclitaxel をアルブミンで封入したアルブミン結合 paclitaxel であり、paclitaxel に比べて腫瘍への移行性が優れていることが報告されており、隣癌術前化学療法的第一選択薬として用いられている。

今回、隣癌における CAF の癌細胞悪性度増強効果並びに nab-PTX の隣癌細胞と CAF の相互作用に対する効果を解明する目的で、隣癌細胞株 (MIA PaCa-2, Panc-1) とヒト臨床癌検体から抽出した PSC (CAF) を用いて、癌細胞での浸

様式(8)

潤能、遊走能、EMT 関連因子、C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) 発現、CAF での IL-6 発現を評価した。得られた結果は以下の如くである。

- 1) CAF により膵癌細胞の浸潤能・遊走能の増強、E-cadherin 発現の低下、N-cadherin・vimentin 発現の上昇が認められ悪性度が増強した。
- 2) 膵癌細胞の悪性度増強に CAF での IL-6 発現上昇が関与した。
- 3) nab-PTX 添加により膵癌細胞の浸潤能・遊走能が抑制され、E-cadherin 発現の上昇、N-cadherin・vimentin 発現の低下が認められ、CAF での IL-6 発現の抑制も認められた。
- 4) nab-PTX 添加後の癌細胞の conditioning medium では、CAF による膵癌細胞の浸潤能・遊走能増強が抑制され、E-cadherin 発現の上昇、N-cadherin・vimentin 発現の低下が認められたが、nab-PTX を同時に添加した癌細胞の conditioning medium では、上記の癌細胞に対する悪性度減弱効果は認められなかった。
- 5) nab-PTX により膵癌細胞での CXCL10 発現の上昇を認め、抗 CXCL10 抗体にて CAF での IL-6 発現の上昇、癌細胞での浸潤能・遊走能の増強、E-cadherin 発現の低下、N-cadherin・vimentin 発現の上昇が認められた。

これらの結果から、nab-PTX は CAF での IL-6 発現低下、膵癌細胞での CXCL10 発現上昇を介して、膵癌微小環境における膵癌細胞と CAF との相互作用に抑制的に働くと考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1391 号	氏名	馮 睿
審査委員	主査 高山 哲治 副査 片桐 豊雅 副査 常山 幸一		

題目 Nab-paclitaxel interrupts cancer-stromal interaction through C-X-C motif chemokine 10-mediated interleukin-6 downregulation in vitro

(Nab-paclitaxel は in vitro で C-X-C motif chemokine 10 を介した interleukin-6 制御により 癌-間質相互作用を抑制する)

著者 Rui Feng, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Shuichi Iwahashi, Yu Saito, Mitsuo Shimada.

平成 30 年 8 月発行 Cancer Science 第 109 巻 8 号
 2509 ページから 2519 ページに発表済
 (主任教授 島田 光生)

要旨 近年、悪性腫瘍の進展・治療ターゲットとして腫瘍微小環境が注目されている。癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts: CAF) は癌組織の間質に存在する筋線維芽細胞であり、膵癌では膵星細胞に由来すると考えられ、細胞外基質を産生して desmoplastic reaction を起こす。また膵癌細胞と CAF は液性因子を介して、あるいは直接刺激により相互に作用を及ぼし癌の微小環境を形成することから、CAF を治療ターゲットとした新規治療法の開発が重要である。一方、Nab-paclitaxel (nab-PTX) は paclitaxel をアルブミンで封入したアルブミン結合 paclitaxel であり、paclitaxel に比べて腫瘍への移行性が優れており膵癌化学療法の第一選択薬として用いられている。

申請者らは、膵癌における CAF の癌細胞悪性度増強効果並びに nab-PTX の膵癌細胞と CAF の相互作用に対する効果を解明する目的で、膵癌細胞株とヒト臨床癌検体から抽出した膵星細胞から作成した CAF を用いて、膵癌細胞の浸潤能、遊走能、

epithelial-mesenchymal transition (EMT)への関与、C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) 発現及び CAF における IL-6 発現を評価した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) CAF により膵癌細胞の浸潤能・遊走能の増強、EMT の増強 (E-cadherin 発現の低下、N-cadherin 及び vimentin 発現の上昇) が認められた。
- 2) 膵癌細胞に対する CAF の悪性度増強効果は、抗 IL-6 抗体により減弱した。
- 3) 膵癌細胞に細胞障害性を来さない低濃度の nab-PTX を添加したところ、浸潤能・遊走能の低下、EMT の低下、並びに CAF における IL-6 発現の抑制が認められた。
- 4) nab-PTX により前処理した膵癌細胞の conditioned medium と CAF を共培養すると、膵癌細胞の浸潤能・遊走能増強及び EMT は抑制された。一方、nab-PTX を同時に添加して膵癌細胞と CAF を共培養しても悪性度の減弱効果は認めなかった。
- 5) 膵癌細胞を nab-PTX により前処理すると CXCL10 発現が上昇し、その結果 CAF における IL-6 発現が抑制された。逆に、抗 CXCL10 抗体は IL-6 発現を誘導して癌細胞の浸潤能・遊走能及び EMT を増強した。

以上の結果より、nab-PTX は膵癌細胞周囲の CAF における IL-6 発現低下、膵癌細胞における CXCL10 発現上昇を介して、膵癌細胞と CAF の相互作用に抑制的に働くと考えられた。本研究は膵癌の悪性度増強における微小環境の意義と治療ターゲット解明に寄与すると考えられ、学位授与に値すると判定した。