

論 文 内 容 要 旨

題目 Analysis of the chemotactic factors for tumor-infiltrating fibrocytes and their prognostic significances in lung cancer

(肺癌における腫瘍浸潤線維細胞の走化因子とその疾患予後に及ぼす影響についての解析)

著者 MAKOTO TOBIUME, ATSUSHI MITSUHASHI, ATSURO SAIJO, HIROKAZU OGINO, TANIA AFROJ, HIROHISA OGAWA, HISATSUGU GOTO, SEIDAI SATO, AKANE ABE, KEIKO HAJI, RYOHICO OZAKI, HIROMITSU TAKIZAWA, YASUHIKO NISHIOKA

2022年9月30日発行

Oncology Letters 第24巻5号417ページに発表済

Article number:417

DOI:10.3892/ol.2022.13537

内容要旨

線維細胞は骨髄由来のコラーゲン産生細胞であり、過去の報告では腫瘍浸潤線維細胞が肺癌の進行と薬剤耐性に寄与することを報告されている。申請者らは、腫瘍浸潤線維細胞が腫瘍細胞の成長と進行に影響を与える可能性があり、腫瘍微小環境における線維細胞の集積を調節することは新しい治療アプローチとなる可能性があると考えた。そこで、線維細胞の腫瘍微小環境への集積を調節する治療標的を決定するために、腫瘍組織における代表的なケモカインの発現と腫瘍浸潤線維細胞の数を調べ、患者の予後に対するこれらの要因の影響を解析した。検討には、2011年から2012年の間に徳島大学病院で外科的切除を受けた52人の非小細胞肺癌患者(肺腺癌:23人、肺扁平上皮癌:29人)の腫瘍組織を用いた。

まず肺癌組織におけるケモカインの発現と腫瘍浸潤線維細胞数との相関関係を調べるために、線維細胞の代表的なケモカイン(C-X-C motif chemokine ligand 12[CXCL12]、C-C motif chemokine ligand 2[CCL2]、Platelet-derived growth factor-AA[PDGF-AA]、Platelet-derived growth factor-BB[PDGF-BB])と線維細胞の免疫染色を行った。その結果、肺腺癌においては、CXCL12高発現群において低発現群と比較し、有意に線維細胞数が多い事が分かった。同様の傾向は、CCL2、PDGF-AA、PDGF-BBでは認められなかった。また、肺扁平上皮癌

様式(8)

ではケモカインの発現と線維細胞数との間に相関関係は認められなかった。

次に、腫瘍組織におけるケモカインの発現と腫瘍浸潤線維細胞数の、全生存期間(Overall Survival: OS)に及ぼす影響を解析した。この結果、肺腺癌において、CXCL12の高発現群のOSが、低発現群よりも有意に悪かった。他のケモカイン発現については、OSとの相関関係は認められなかった。さらに、腫瘍浸潤線維細胞数と肺腺癌患者の予後との相関関係も調べた。ROC曲線を用いた解析により、肺腺癌患者を腫瘍浸潤線維細胞の多い群と少ない群に分けたところ、腫瘍浸潤線維細胞数の多い群は少ない群よりもOSが有意に悪い事が分かった。これらの結果は、肺腺癌においてCXCL12により誘導される線維細胞の集積が腫瘍の進行に重要な役割を果たしている可能性を示唆している

最後に、健常人および肺腺癌患者末梢血由来線維細胞を用いて、ケモカイン受容体の発現をflow cytometryで解析した。その結果、CXCL12の受容体であるC-X-C motif chemokine receptor 4(CXCR4)の発現は一貫して検出されるものの、他のケモカインの受容体(C-C motif chemokine receptor 2[CCR2]、Platelet derived growth factor receptor alpha[PDGFR α]、Platelet derived growth factor receptor beta[PDGFR β])の発現はドナー間にばらつきが見られた。また線維細胞の遊走能について健常人末梢血由来線維細胞を用いてmigration assayを行ったところ、CXCL12は一貫して線維細胞の遊走を誘導したが、他のケモカインの効果はドナー間で異なった。これらの結果は、CXCL12/CXCR4軸を阻害する事で線維細胞の腫瘍浸潤を抑制する事が新たな治療戦略になる可能性が示唆された。