福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	MCP-1 promotes invasion and adhesion of human ovarian cancer cells(内容・審査結果要旨)
Author(s)	古川, 茂宜
Citation	
Issue Date	2014-03-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/598
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2024-04-29T04:55:31Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名（しめい）	ふるかわしげのり 古 川 茂 宜
学位論文題名	MCP-1 promotes invasion and adhesion of human ovarian cancer cells （卵巣癌細胞株に対するMCP-1の直接作用についての検討）

乳癌・前立腺癌・大腸癌・頭頸部癌など多くの固形癌の間質には多数のマクロファージが集簇しており、これらは腫瘍関連マクロファージ(tumor associated macrophages: TAMs)と呼ばれている。当科では子宮体癌におけるTAMsに着目した検討を報告してきた。TAMsは腫瘍細胞から産生される種々のケモカイン等増殖因子により誘導され、またTAMs自身もケモカインを産生し 相互作用により腫瘍の増殖・接着・浸潤に関与している 可能性があるとされている。Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)はケモカインの１つであり、マクロファージ、線維芽細胞、腫瘍細胞から産生される。TAMsを誘導し腫瘍の増殖・接着・浸潤に関与しているとされる。また、MCP-1自体が腫瘍に直接作用し腫瘍の進展に影響し、悪性腫瘍の予後と関連すると報告されている。近年、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌などの固形腫瘍においてMCP-1の直接作用について検討した報告が散見されるようになってきたが、卵巣癌においてMCP-1の作用を示した報告は極めて少ない。今回、我々は卵巣癌へのMCP-1の直接作用をみることを目的とし、卵巣漿液性腺癌細胞株であるSKOV-3を用いて、in vitroでの検討を行った。また、SKOV-3の免疫染色を行い、MCP-1のレセプターであるC-C motif receptor-2 (CCR2) の発現についても検討した。浸潤能については、24穴マトリゲルチャンバーおよびrecombinant MCP-1を用いてinvasion assayを施行し検討した。またCCR2 antagonistを用い阻害実験も行った。接着能については96穴プレートを用いて接着実験を行った。浸潤実験と同様にrecombinant MCP-1とCCR2 antagonistも用いた。さらに培養したSKOV-3をCCR2抗体で免疫染色し、レセプターの発現の有無を確認した。浸潤実験においては、MCP-1により浸潤細胞が有意に増加した（control VS. MCP-1 10 nM添加: 7.0±0.6 VS. 178.0±10.7; $p<0.01$）。またCCR2 antagonistと細胞株を共培養すると浸潤が阻害された（MCP-1 10 nM添加 VS. MCP-1 10 nM+CCR2 antagonist 30 μM添加: 87.3±5.4 VS. 35.7±15.2; $p<0.01$）。接着実験においてはMCP-1と共培養することで接着細胞が有意に増加（control VS. MCP-1 10 nM添加: 5.0±1.5 VS. 86.0±6.4; $p<0.01$）し、さらにCCR2 antagonistと共培養することで接着細胞が有意に減少した（MCP-1 10 nM添加 VS. MCP-1 10 nM+CCR2 antagonist 25 μM添加: 101.7±8.5 VS 12±1.5; $p<0.01$。免疫染色法では、SKOV-3の細胞質にCCR2の発現が確認できた。以上から、卵巣癌細胞株の浸潤及び接着がMCP-1によって増強し、CCR2 antagonistにより減弱したことが確認できた。今回のようにin vitroで卵巣癌へのMCP-1の直接作用をみた報告はみられない。今回のデータは、卵巣癌治療においてMCP-1が新たな治療の標的となる可能性を示唆しているものと思われる。また近年、抗MCP-1抗体が前立腺癌および卵巣癌に対する分子標的治療薬として治療試験がなされている。今回CCR2 antagonistにより腫瘍の浸潤、接着の阻害が確認できた。CCR2はMCP-1のみならず他のケモカインのレセプターとしても作用している。本研究の結果は、CCR2 antagonistが抗MCP-1抗体以外にも新たに有効な治療戦略の１つにいずれなる可能性があることも示唆していると思われる。

※日本語で記載すること。１２００字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 1 月 27 日

大学院医学研究科長　様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

古川茂宜

MCP-1 promotes invasion and adhesion of human ovarian cancer cells

Monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) は、マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞から産生されるケモカインであり、さまざまな腫瘍の増殖、接着、浸潤などに関与していることが報告されている。今回申請者は、これまでに報告が少ない卵巣癌に対する MCP-1 の浸潤、接着能に与える影響を、卵巣癌培養細胞株である SKOV-3 細胞を用いて検討した。申請者は SKOV-3 細胞において MCP-1 の受容体である CCR2 の発現を免疫染色で確認した上で、SKOV-3 細胞の浸潤能、接着能を recombinant MCP-1 の存在下で 24 穴マトリゲルチャンバーおよび 96 穴プレートを用いて評価した。その結果、SKOV-3 細胞は MCP-1 の存在下で浸潤能および接着能が増強し、さらに CCR2 antagonist との共培養により、それが阻害されたことから、申請者は MCP-1 が卵巣癌においても癌細胞の浸潤、接着能に重要な役割を演じていると結論した。

本研究は、MCP-1 が卵巣癌治療に対する新たな治療標的となる可能性を示唆する重要な基礎研究である。よって本論文は学位論文にふさわしいと判断される。

論文審査委員　　主査　　小川一英

副査　　千葉英樹

副査　　石田　卓