

## 学位論文抄録

転写因子 Stat3 を介した卵巣癌細胞とマクロファージとの細胞間相互作用  
(The cell-to-cell interaction between epithelial ovarian cancer  
cells and macrophages via Stat3 activation)

高石 清美

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻婦人科学

指導教員

片渕 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻婦人科学

竹屋 元裕 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞病理学

## 学位論文抄録

### 【目的】

マクロファージは正常ヒト腹腔内に常在し、腹腔内における免疫機能の中心的役割を担っている。マクロファージは、その活性化状態によって、抗腫瘍活性を示す M1 マクロファージと腫瘍増殖を促進する M2 マクロファージに二大別されるが、腹腔マクロファージも、腹腔内環境によって M1 マクロファージあるいは M2 マクロファージに分化することが報告されている。多量の腹水貯留と腹腔内播種をきたす進行卵巣癌においては、腹水中でマクロファージが増加していることが既に知られている。しかし、進行卵巣癌細胞とマクロファージの相互関連については、十分に明らかとなっていない。私は、進行卵巣癌腹水中におけるマクロファージの分化と、それに関与する signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) の活性化について解析を加えるとともに、マクロファージが癌細胞増殖に及ぼす影響について検討を加えた。

### 【方法】

ヒト卵巣癌患者の腹水細胞について免疫細胞化学染色を行い、腹水中のマクロファージの活性化を分析した。次に、腹水上清がマクロファージの分化やヒト卵巣癌細胞株 (SKOV3) の増殖能に与える影響について検討し、腹水中の活性化因子について解析を加えた。さらに、マクロファージと SKOV3 の細胞間相互作用について Stat3 の活性化を主体に検討を加えた。

### 【結論】

ヒト卵巣癌患者の腹水中では、M2 マクロファージが増加していることを確認した。加えて、進行卵巣癌症例の腹水中では、interleukin (IL)-6、IL-10、growth-related oncogene-alpha、vascular endothelial growth factor が高濃度に検出された。*In vitro* の検討では、卵巣癌 III+IV 期症例 (n=15) の腹水がコントロール症例 (n=4) ならびに卵巣癌 I 期症例 (n=5) の腹水と比較して SKOV3 細胞の増殖を有意に促進した ( $p < 0.05$ )。この進行卵巣癌腹水による SKOV3 細胞の増殖活性は IL-6 および IL-10 に対する中和抗体によって有意に抑制された ( $p < 0.05$ )。次に、進行卵巣癌腹水存在下でマクロファージを培養すると IL-10 の産生が増加し、Stat3 の活性化が誘導されることから、進行卵巣癌腹水はマクロファージを M2 マクロファージへと分化させることが明らかとなった。マクロファージと癌細胞の細胞間相互作用の検討では、マクロファージと癌細胞の単培養では、両者ともに Stat3 が活性化されないのに対し、共培養ではそれぞれの Stat3 が活性化された ( $p < 0.01$ )。さらに、granulocyte-macrophage colony stimulating factor で分化させた M1 マクロファージに比し、macrophage colony stimulating factor で分化させた M2 マクロファージとの共培養によって、より強い Stat3 の活性化が双方の細胞に誘導されるとともに、SKOV3 細胞における Cyclin D1 の発現が増強した。一方、Stat3 を siRNA にてノックダウンしたマクロファージでは IL-6 と IL-10 の産生が抑制され、SKOV3 との共培養では、SKOV3 における Stat3 の活性化と Cyclin D1 の発現が有意に抑制された ( $p < 0.01$ )。

### 【考察】

以上のことから、卵巣癌患者の腹水中では、腫瘍細胞によってマクロファージの Stat3 が活性化を受けることで M2 マクロファージに分化し、さらにマクロファージとの細胞間相互作用によって卵巣癌細胞の増殖が促進される可能性が示唆された。この中で、IL-6 と IL-10 が細胞間相互に重要な役割を果たすものと考えられた。

### 【結論】

進行卵巣癌患者では、腹水マクロファージの M2 への分化が卵巣癌の増殖と進展を促進している可能性が考えられた。