



Title	Inhibitory Roles of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Antitumor Immunity during Carcinogen-Induced Lung Tumorigenesis
Author(s)	井原, 祥一
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59812
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

[25]

氏 名	井 原 祥 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 5 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Inhibitory Roles of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Antitumor Immunity during Carcinogen-Induced Lung Tumorigenesis (化学物質誘導性肺腫瘍発生における Stat3 の抗腫瘍免疫抑制効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 熊ノ郷 淳 (副査) 教 授 奥村 明之進 教 授 竹原 徹郎

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

Stat3シグナルは炎症・細胞増殖・細胞死など細胞の様々な営みに関与している。悪性腫瘍について腫瘍形成を促進するという知見はあるが肺癌についてその役割は明らかにされていない。ウレタンによる肺腫瘍発生モデルを用いて肺癌においてStat3が果たす役割を明らかにすることを目的とし研究をおこなった。

[方法ならびに成績]

II型肺胞上皮特異的Stat3ノックアウトマウス(Stat3^{Δ/Δ})およびコントロールマウス(Stat3^{f10x/f10x})に1mg/g体重のウレタンを腹腔内投与し肺化学発癌モデルを作製した。ウレタン投与4ヶ月後にmicro CTで腫瘍を定量評価するとStat3^{Δ/Δ}では統計学的有意差を以て総腫瘍体積が小さかった。ウエスタンプロッティング・免疫組織化学では両群の増殖・細胞死・血管新生で差異を検出しなかった。しかしながら気管支肺胞洗浄液中の細胞数はStat3^{Δ/Δ}で有意に上昇しており、摘出肺腫瘍組織を用いたRNAマイクロアレイ分析でStat3^{Δ/Δ}におけるケモカイン産生の上昇およびMHC class I発現の低下およびnatural killer(NK)細胞活性の上昇が示唆された。

siRNAにより肺癌細胞株のStat3をノックダウンするとケモカインCCL5・CXCL10はリアルタイムPCRによるmRNA定量評価においても、さらに細胞上清中の蛋白濃度においてもStat3欠損細胞ではコントロール細胞に比較し上昇をみとめた。さらにStat3欠損細胞に由来する上清とmonocyteの細胞株を用いて細胞遊走アッセイを行うとStat3欠損細胞に由来する上清中ではmonocyteの遊走が亢進していた。同様にsiRNAによりStat3をノックダウンしウエスタンプロッティングでMHC class Iを評価するとStat3ノックダウンによりその発現は低下し、さらにNK細胞をeffectorとした細胞障害アッセイによりStat3欠損細胞はNK細胞に対する感受性が亢進しているという結果を得た。

[総 括]

肺腫瘍細胞のStat3はケモカインの分泌低下による炎症細胞浸潤の抑制とMHC class I発現維持によるNK細胞からの攻撃回避をもたらしている。これらの機序により肺腫瘍細胞は宿主の免疫監視から逃避している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

癌による死亡の中で肺癌による死亡は世界的にも最も多いものである。最近は40歳未満の若年者にも肺癌が増加しており、肺癌発生の分子機構を明らかにするとともにその有効な治療法を確立することは急務である。本論文は、Stat3に焦点をあて肺癌発生の分子機構を解析した研究である。ウレタン投与による肺化学発癌モデルにおいて腫瘍でのStat3の欠損は腫瘍体積を抑制した。蛋白電気泳動、免疫組織化学、マイクロアレイ解析等を用いた解析から、その原因是細胞増殖・細胞死・血管新生等への影響ではなく、Stat3の免疫逃避への関与であることを証明している。実際、ヒトの肺癌組織においてStat3が活性化されているという知見もあり、本研究の成果は、今後ヒトの肺癌発生・増殖の分子機構の解明、更には新しい治療法の開発の端緒となる可能性を有している。

以上の理由から、本論文は博士の学位授与に値すると考える。