



Title	In vivo induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma
Author(s)	谷口, 聖治
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92061
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	谷口 聖治
論文題名 Title	In vivo induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma (肺胞マクロファージはactivin A産生誘導を介して肺癌細胞の進展に寄与する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 癌とマクロファージとの相互作用については、肺癌を含む複数の癌腫で報告がある。中でも骨髄から動員された炎症性単球由来である腫瘍随伴マクロファージは、腫瘍内浸潤とその腫瘍増殖効果が数多く報告されている。一方、肺や肝臓、脳、皮膚など多くの組織で胎生期の卵黄嚢や肝臓由来である組織常在性マクロファージが存在し、それぞれの組織の恒常性維持に重要な役割を担っていることが、ここ最近の研究で明らかになりつつある。肺の組織常在性マクロファージである肺胞マクロファージ (AM) は、肺サーファクタントやアレルギーの除去、感染防御などの機能をもつという報告は多くみられるが、肺癌の進展に関与するという報告は少なく、その機序は明らかではない。今回、癌微小環境内において肺胞マクロファージが肺癌細胞に及ぼす影響を明らかにすることを目的に解析を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 1. 肺胞マクロファージが肺癌細胞に及ぼす影響 マウス由来の肺癌細胞株 (LLC) を培養した後、マウス由来の肺胞マクロファージ細胞株 (AMJ2-C11) を培養して作成した condition medium (CM) を添加したところ、LLCの増殖能が亢進した。次に、野生型マウスと、マクロファージ枯渇薬 (Clodronate liposome) を用いてAMを欠損させたマウスの肺に、それぞれLLCを同所移植し腫瘍体積を比較した結果、AM欠損マウスで腫瘍形成の抑制を認めた。 2. 次世代シーケンサーを用いた肺胞マクロファージの網羅的遺伝子発現解析とInhba遺伝子の同定 野生型マウスの肺にPBSを投与したControl群と、LLCを同所移植した腫瘍移植群のAMをFACSでソーティングし、次世代シーケンサーを用いて遺伝子の網羅的解析 (bulk RNA-seq) を行った。腫瘍移植群のAMで高発現する遺伝子の内、分泌タンパクであるInhbaに着目した。Inhbaのhomo dimerであるactivin Aを添加してLLCを培養したところ、LLCの増殖能が亢進した。またInhbaをノックダウンしたAM由来のCMでは、LLC細胞増殖亢進効果が抑制された。次に、activin AのantagonistであるFollistatinをLLC細胞同所移植モデルマウスに対して連日腹腔内投与したところ、腫瘍体積の縮小を認めた。以上より、activin Aは肺癌細胞増殖効果をもたらすことが示された。 3. AMにおけるInhba発現と肺癌細胞への増殖効果のメカニズム これまでに、activin AはTLR4-MyD88やJNKシグナル伝達経路を介して分泌が増加することが報告している。そこで、MyD88-KOマウスの肺にLLCを同所移植した後、AMをFACSでソーティングしInhba発現を評価したところ、KOマウスでは野生型マウス由来AMに比してInhba発現が低下していた。AMJ2-C11にLLC由来CMとJNK阻害薬を添加した結果、LLC由来CM添加でInhba発現は上昇するが、阻害薬によってInhba発現上昇が抑制された。また、TLR4、MyD88、TAK1阻害薬によってJNKのリン酸化が抑制された。以上より、Inhbaの上流にはTLR4-MyD88-TAK1-JNKの経路が存在することが示された。次に、LLCにおけるERKのリン酸化を調べた結果、activin Aの受容体であるALK4の阻害薬によってERKのリン酸化が抑制された。 4. 時間特異的 Inhba conditional KO マウスにおける腫瘍増殖への影響 タモキシフェン誘導型のInhba-cKOマウスを作成し、成獣となった後にタモキシフェンを連日投与することでInhbaを欠損させることに成功した。ControlマウスとInhba欠損マウスに肺癌細胞を同所移植した結果、Inhba欠損マウスにおいて有意に腫瘍の縮小を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 肺癌微小環境内において、組織常在性マクロファージであるAMにおけるInhbaの発現が上昇した結果、homo dimerであるactivin Aの分泌を介して肺癌進展に関与している可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 谷口 聖治				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	新 谷 康	名
	副 査	大阪大学教授	岸 田 通 毅	名
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔	名

論文審査の結果の要旨

肺の組織常在性マクロファージである肺胞マクロファージは肺の生理機能を維持するための重要な細胞であるが、肺癌進展における肺胞マクロファージの病態生理はこれまでほとんど解明されていない。本研究では、担癌マウスモデルを用いて、肺癌微小環境内で肺胞マクロファージの機能解析を行う実験系を構築し、肺胞マクロファージがアクチビンAを介して肺癌細胞増殖を促進することを明らかにした。肺胞マクロファージが産生するアクチビンA関連のシグナル伝達経路を阻害することで肺癌増殖が抑制されることから、肺胞マクロファージを制御することによって肺癌微小環境を標的とした新たな肺癌治療につながる可能性がある。以上より、本研究の成果は学位の授与に値すると考えられる。