慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Interleukin-10 expression is correlated with growth fraction in human non-small cell lung cancer xenografts.
Sub Title	非小細胞肺癌xenograftにおけるIntedeukin-10発現と細胞増殖分画との関連
Author	成毛, 聖夫
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.25-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0025

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Interleukin-10 expression is correlated with growth fraction in human non-small cell lung cancer xenografts.

（非小細胞肺癌xenograftにおけるInterleukin-10発現と細胞増殖分画との関連）

成　毛　　聖　夫

内容の要旨

悪性腫瘍に対する局所（微小環境）の免疫反応において、サイトカインネットワークのヘルパーT（Th）細胞はTh1とTh2の２つに分類される。インターロイキン10（IL-10）は、Th2のサイトカインに属し抗腫瘍免疫を抑制すると考えられている。最近、IL-10を発現する非小細胞肺癌症例は、IL-10を発現しない症例と比較して有意に予後不良であったと報告された。ヒト癌xenograftは、免疫不全マウスにヒト癌細胞とマウス間質とから成立し、サイトカインがヒト腫瘍細胞自身から産生されるのか否かを検討するのに有用である。本研究では、ヒト非小細胞肺癌xenograftを用いてIL-10遺伝子の発現を検討し、各種の腫瘍増殖因子との関係を評価した。

ヒト非小細胞肺癌xenograft44例（腺癌11例、扁平上皮癌19例、大細胞癌14例）を対象とした。これに対し、RT-PCR法によりIL-10と血管新生関連因子の遺伝子発現を検討した。xenograftの癌細胞の増殖性をMIB-1抗体による免疫染色にて評価し、腫瘍増殖に関与する間質の血管密度を血管壁の抗von Willebrand因子抗体による免疫染色にて評価した。

その結果、IL-10遺伝子発現を10例に認めた。血管新生関連因子の遺伝子発現を、Angiopoietin（Ang）-1、Ang-2、Vascular endothelial growth factor（VEGF）、Thrombospondin（TSP）1、TSP2、Brain-specific angiogenesis inhibitor（BAI 1）、Tyrosine kinase with immunoglobulin and epithelium growth factor homology domain-2（TIE2）、Kinase insert domain containing receptor（KDR）、Fms-like tyrosine kinase（flt-1）について検討したが、IL-10遺伝子発現と関係を認めなかった。IL-10遺伝子発現を認めたxenograftのうち７例が組織学的に低分化であった。IL-10遺伝子発現陽性のxenograftは陰性のものと比べ、MIB-1発現細胞が増加しており、癌間質の血管密度は高かった。

以上の結果より、IL-10は腫瘍に浸潤する免疫担当細胞に発現するとの報告もあるが、ヒト非小細胞肺癌xenograftにて初めてIL-10遺伝子を検出したことで、非小細胞肺癌細胞自身が産生するIL-10が癌細胞の増殖性を強めている可能性が示唆された。また、非小細胞肺癌細胞に発現するIL-10を介して腫瘍間質の血管密度が高められている可能性が考えられた。

論文審査の要旨

本研究は、非小細胞肺癌の局所微小環境におけるインターロイキン10（IL-10）の癌増殖への関与について、ヒト癌xenograft44例を用いて検討したものである。ヒト非小細胞肺癌をヌードマウスに移植樹立し10代から20代まで継代したxenograftに対して、ヒト特異的プライマーを用いたRT-PCR法によりIL-10遺伝子の発現を検討した。そして各種血管新生関連因子の遺伝子発現との関係や免疫組織化学的解析により癌細胞のもつ増殖性や癌間質の血管密度を評価した。その結果、IL-10遺伝子発現を10例（22.7%）に認め、そのうち７例のxenograftが低分化の組織学的所見を示していた。IL-10遺伝子発現陽性のxenograftはMIB-1抗体陽性細胞が有意に増加していた。IL-10と血管新生因子との間の遺伝子発現に相関を認めなかった。IL-10遺伝子発現陽性のxenograftは血管密度が有意に増加していた。以上より、非小細胞肺癌細胞自身から産生されるIL-10が癌細胞の増殖性を強め、癌間質の血管新生の誘導を促進している可能性が示された。

審査では、まずヒト癌xenograftを対象として検討した意義が問われた。ヒト特異的なプライマーを用いて遺伝子発現を検討することにより、検出したいサイトカインが癌細胞自身から産生されるのか、あるいは癌間質に浸潤する免疫担当細胞から産生されるのかを評価できる有用性があると回答された。また、xenograftの増殖においてマウス間質がどのような作用を示していたのか質問された。IL-10とIL-10受容体の両遺伝子発現を認めたxenograftが44例中３例のみの低頻度であった事より、ヒト癌細胞の産生するIL-10が種を越えてマウス間質の免疫担当細胞のIL-10受容体に作用し、間質において癌増殖に関与すると思われる血管密度が高まる一因となった可能性が示唆されたが、今回の研究では血管新生因子との関係は明らかでなく、IL-10の新生血管の誘導における機序は今後の検討事項である旨返答された。今回の研究にて多くのxenograftを対象とすることが出来たことより、各継代時期でどのようにヒト間質が取り除かれ、マウス間質の血管密度が増加してゆくのかを検討する余地があると助言された。また、同じ組織分化度のxenograftでも、IL-10発現の有無により間質の線維化・炎症細胞のパターンにどのような違いがあるか組織像を観察し、IL-10の癌増殖への関わりの程度を評価する事は今後の興味深い検討項目になり得ることが助言された。

以上のように，本研究には今後さらに検討すべき課題を残しているものの、xenograftを用いることにより非小細胞肺癌細胞自身からのIL-10産生とその癌増殖への関与の一部を明らかとしたものとして意義のある研究と評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　小林　紘一
先端医科学　河上　　裕　　病理学　坂元　亨宇
微生物学・免疫学　小安　重夫
学力確認担当者：北島　政樹、河上　裕
審査委員長：河上　裕

試問日：平成17年 7月 1日