

Title	腫瘍関連マクロファージの分化制御を基軸とする新たながん治療戦略の構築
Sub Title	Development of a new cancer treatment strategy based on the regulation of tumor-associated macrophage differentiation
Author	竹馬, 真理子(Chikuma, Mariko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) の腫瘍微小環境において、モノサイト細胞から腫瘍関連マクロファージ (TAM) への分化メカニズムを制御することで、新しい乳がんの治療方法を提案することを目的とした。ヒト由来のモノサイト (THP1細胞) とTNBC細胞を用い、172種類の化合物をスクリーニングした結果、Heat Shock protein 90 (HSP90) の阻害が、モノサイトからTAMへの分化を抑制することを明らかにした。TNBC細胞は、MAPキナーゼおよびAKTを含む細胞シグナリング経路を活性化し、TAM関連遺伝子およびタンパク質の発現を増加させた。これらの誘導は、HSP90の阻害によって抑制された。さらに、TNBCが細胞外へ放出するHSP90がTAMの分化を直接促進することを見出した。マウス腫瘍モデルにおいては、HSP90阻害剤の投与は、腫瘍成長を抑制し、腫瘍微小環境内のTAMを減少させた。これらの所見は、HSP90がTAM分化において重要な役割を果たしていることを示しており、モノサイトからTAMへの分化を調節することによって、TNBCの免疫療法の標的としてHSP90が有望であることを示唆している。 本研究は、TNBCにおけるTAM分化の新しい調節因子としてHSP90を見出しており、分子標的薬の開発が難しいTNBCに対して、新たなアプローチの可能性を示している。 Tumor-associated macrophages (TAMs) originating from monocytes are crucial for cancer progression; however, the mechanism of TAM differentiation is unclear. We investigated factors involved in the differentiation of monocytes into TAMs within the tumor microenvironment of triple-negative breast cancer (TNBC). We screened 172 compounds and found that a heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor blocked TNBC-induced monocyte-to-TAM differentiation in human monocytes THP-1. TNBC-derived conditional medium (CM) activated cell signaling pathways, including MAP kinase and AKT, and increased the expression of TAM-related genes and proteins. These inductions were suppressed by HSP90 inhibition. Additionally, HSP90 released by TNBC itself promoted TAM differentiation. In a mouse tumor model, treatment with an HSP90 inhibitor suppressed tumor growth and reduced TAMs in the tumor microenvironment. Our findings demonstrate the role of HSP90 in TAM differentiation, suggesting HSP90 as a potential target for TNBC immunotherapy due to its regulatory role in monocyte-to-TAM differentiation.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230281

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.

2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	300千円 (A)
	氏名	竹馬 真理子	氏名(英語)	Mariko Chikuma		
研究課題（日本語）						
腫瘍関連マクロファージの分化制御を基軸とする新たながん治療戦略の構築						
研究課題（英訳）						
Development of a new cancer treatment strategy based on the regulation of tumor-associated macrophage differentiation						
1. 研究成果実績の概要						
本研究は、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）の腫瘍微小環境において、モノサイト細胞から腫瘍関連マクロファージ（TAM）への分化メカニズムを制御することで、新しい乳がんの治療方法を提案することを目的とした。ヒト由来のモノサイト（THP1細胞）とTNBC細胞を用い、172種類の化合物をスクリーニングした結果、Heat Shock protein 90（HSP90）の阻害が、モノサイトからTAMへの分化を抑制することを明らかにした。TNBC細胞は、MAPキナーゼおよびAKTを含む細胞シグナリング経路を活性化し、TAM関連遺伝子およびタンパク質の発現を増加させた。これらの誘導は、HSP90の阻害によって抑制された。さらに、TNBCが細胞外へ放出するHSP90がTAMの分化を直接促進することを見出した。マウス腫瘍モデルにおいては、HSP90阻害剤の投与は、腫瘍成長を抑制し、腫瘍微小環境内のTAMを減少させた。これらの所見は、HSP90がTAM分化において重要な役割を果たしていることを示しており、モノサイトからTAMへの分化を調節することによって、TNBCの免疫療法の標的としてHSP90が有望であることを示唆している。 本研究は、TNBCにおけるTAM分化の新しい調節因子としてHSP90を見出しており、分子標的薬の開発が難しいTNBCに対して、新たなアプローチの可能性を示している。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Tumor-associated macrophages (TAMs) originating from monocytes are crucial for cancer progression; however, the mechanism of TAM differentiation is unclear. We investigated factors involved in the differentiation of monocytes into TAMs within the tumor microenvironment of triple-negative breast cancer (TNBC). We screened 172 compounds and found that a heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor blocked TNBC-induced monocyte-to-TAM differentiation in human monocytes THP-1. TNBC-derived conditional medium (CM) activated cell signaling pathways, including MAP kinase and AKT, and increased the expression of TAM-related genes and proteins. These inductions were suppressed by HSP90 inhibition. Additionally, HSP90 released by TNBC itself promoted TAM differentiation. In a mouse tumor model, treatment with an HSP90 inhibitor suppressed tumor growth and reduced TAMs in the tumor microenvironment. Our findings demonstrate the role of HSP90 in TAM differentiation, suggesting HSP90 as a potential target for TNBC immunotherapy due to its regulatory role in monocyte-to-TAM differentiation.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
コウレイカ、田中愛美、安井正人、竹馬真理子	HSP90阻害剤による腫瘍関連マクロファージ分化の阻害：乳がんの新しい治療戦略	第97回日本薬理学会年会	2023年12月15日			