

●ファイザーフェローシップ報告

肺癌の進展と炎症

高橋 宏行^{a,b,c}

はじめに

2006年4月より2009年3月まで、Department of Pharmacology, School of Medicine, University of California, San DiegoのDr. Michael Karinの研究室に留学し、炎症と癌に関する研究を行った。

目 的

癌と炎症との関係は、大きく2通りが考えられる。一つは、外因性 (extrinsic) のもので、炎症性腸疾患のような免疫細胞主体の炎症によって癌のリスクが上がるという場合と、もう一つは、内因性 (intrinsic) のもの、すなわち、oncogeneのような遺伝子変異が原因で癌および炎症を引き起こすという場合である。その結果、腫瘍細胞あるいはホストの細胞でのNF- κ B, STAT3, HIF1 α などの転写因子の活性化を引き起こし、ケモカイン・サイトカインの分泌を促進し、炎症細胞のさらなる遊走を引き起こす。こうしてできた癌関連炎症の状態は、前癌細胞の細胞増殖促進、血管新生、腫瘍の浸潤・転移、あるいは抗腫瘍療法に対する反応性の変化などを引き起こすと考えられる¹⁾。留学先では、癌と炎症に関して、内因性と外因性双方の研究を行った。

結果と考察

1. 内因性炎症と癌転移に関して

我々は、転移性肺癌の細胞株 Lewis lung carcinoma (LLC) の無血清培養上清が、骨髄由来および肺胞マクロファージを活性化し、IL-6 および TNF- α の分泌を上昇させることを見いだした。このマクロファージの活性化は Toll-like receptor 1 (TLR1), TLR3, TLR4, TLR9 欠損マウス、あるいは TRIF の変異マウスから採取されたマクロファージでは、野生型のマクロファージと同様

に観察されたが、TLR2 あるいは MyD88 欠損マウスから採取したマクロファージでは観察されず、TLR2 依存性に起こっていることが示唆された。マウス尾静脈より LLC を静注する実験的肺転移モデルにおいても肺でのサイトカイン・ケモカイン上昇は TLR2 依存性に起こっており、さらに肺転移巣の数・生存期間も TLR2 欠損マウスで有意に減少・延長していた。また、LLC をマウス皮下に移植後、肺・肝への転移を検討する自然転移モデルにおいても同様の結果が得られ、LLC から分泌される何らかのマクロファージ活性化因子が TLR2 依存性に肺での炎症を惹起し、転移形成促進的に作用していると考えられた。

続いて LLC の培養上清をイオン交換およびゲル濾過カラムにて分離後、その活性画分から質量分析を用いて転移促進物質の同定を試みたところ、procollagen type III- α 1, versican V1, laminin β 1, thrombospondin 2 が同定された。それぞれの中和抗体を用いた検討、および siRNA を用いて作製したこれら蛋白質の低発現 LLC 細胞を用いた実験的肺転移の検討より、versican V1 が LLC によるマクロファージの活性化および肺転移形成に重要であることが判明した。実験的肺転移モデルにおける生存期間も versican V1 低発現細胞を用いた場合に有意に延長し、さらに、自然転移モデルにおいても、肝・肺への転移巣の数が versican V1 低発現細胞で有意に減少していることが確認された。LLC を用いた実験的肺転移モデルにおける肺転移形成および生存期間は、TNF- α 欠損マウスで有意に減少・延長する一方で、IL-6 欠損マウスでは有意差は認められず、TNF- α が LLC による内因性の炎症と肺転移により重要な役割を果たしていることが示された (図 1²⁾)。

2. 喫煙による肺炎症と肺癌促進に関して

喫煙は肺癌の主要な原因であり、タバコの煙に含まれる多くの発癌物質による肺胞上皮細胞あるいは気道上皮細胞の遺伝子変異が、その主な理由であると考えられている。一方で喫煙は肺での炎症を引き起こすこともよく知られており、我々は、喫煙により誘導される外因性の肺炎症が肺癌に促進的に働くかどうかについて、マウスを用いて検討した。その結果、タバコ由来発癌物質 NNK (ニコチン由来ニトロソアミンケトン) を腹腔内注射した

連絡先：高橋 宏行

〒157-0062 東京都世田谷区南烏山 2-35-2

^a 医療法人社団高医会高橋内科医院

^b 東京大学医学部附属病院呼吸器内科

^c 東京大学保健・健康推進本部

(E-mail: hiroyuki@gk9.so-net.ne.jp)

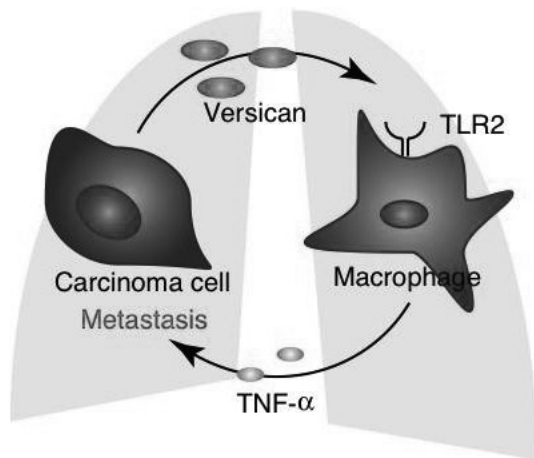


図1 転移性癌細胞から分泌された versican は、ホストのマクロファージの TLR2 を活性化し、TNF- α 分泌を介し転移を促進する。

A/J マウスおよび *K-ras^{LA2}* マウスにおいて、数ヶ月の喫煙曝露により肺腫瘍の数が有意に増加することを見いだした。この条件下での喫煙曝露は、マウス肺に肺胞マクロファージの増加や炎症性サイトカイン・ケモカインの

上昇などを引き起こすが、この喫煙曝露による炎症の誘導は骨髄系細胞特異的なIKK β 欠損マウス (*Ikk $\beta^{\Delta mye}$*) では、低く抑えられていることが判明した。*K-ras^{LA2} ; Ikk $\beta^{\Delta mye}$* マウスを作製し、同様の喫煙曝露を行ったところ、喫煙による肺腫瘍数および最大腫瘍径の増加は炎症反応と同様に有意に低く抑えられていることが判明した。

以上より、長期間の喫煙曝露は好中球やマクロファージにおける IKK β -NF- κ B 経路を介する持続的な肺炎症を引き起こし、それが肺癌促進に関与していることが示唆された³⁾。

引用文献

- 1) Mantovani A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-44.
- 2) Kim S, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature* 2009; 457: 102-6.
- 3) Takahashi H, et al. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β - and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell* 2010; 17: 89-97.