

論文要旨

区分	甲	論文提出者	安西寛真
論文題目	IDO1-mediated Trp-kynurenine-AhR signal activation induces stemness and tumor dormancy in oral squamous cell carcinomas		
<p style="text-align: center;">研究目的</p> <p>種々のがん治療後の状態において非増殖性の残存腫瘍細胞の存在が知られている。これら残存腫瘍細胞は腫瘍再増殖細胞 (Tumor Repopulating cells; TRC) と考えられており、近年の免疫チェックポイント阻害がん免疫療法においても腫瘍の再発や遠隔転移の大きな問題となっている。TRCは、幹細胞様の癌細胞で免疫介在性の腫瘍休眠と関連しており、また、細胞周期停止は娘腫瘍細胞産生能や多能性能と関連している。腫瘍微小環境において、Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) はTryptophan (Trp) からの代謝産物であるKynurenine (KYN) の産生を触媒し、がん細胞の活性化CTLからの攻撃回避のうえで重要な役割を果たすとされている。さらに、KYNとダイオキシン受容体であるAryl hydrocarbon receptor (AhR) との相互作用によるシグナル伝達が、がん細胞の休眠を誘導することが報告されている。しかしながら、腫瘍微小環境において腫瘍がどのようにして幹細胞的性質を誘発し細胞分裂の停止から免疫介在性の腫瘍休眠状態に入るかについての詳細な機序については不明のままである。本研究ではこれらの機序を明らかにすることを目的とした。</p> <p style="text-align: center;">材料および方法</p> <p>福岡歯科大学医科歯科総合病院口腔外科における口腔舌扁平上皮癌 (OTSCC) 手術例 (2014年~2019年) 22例 (男:女=12:10, 平均年齢:63.6歳 (35~86歳), 病理組織標本 (高分化:中分化:低~中分化=10:8:4)) を対象とした。免疫組織化学的解析、OTSCC細胞株 (HSC-4, SAS) を用いた種々の実験 (Kynurenine measurement, Proteasome inhibition assay, Western blotting analysis, RNA interference, RT-qPCR analysis, Wound healing assay, BrdU assay) を行い、統計学的解析を行った。</p> <p style="text-align: center;">結果および考察</p> <p>免疫組織化学的に、癌細胞におけるIDO1および幹細胞マーカー (LGR6およびCD133) 発現は腫瘍の分化度が低下するとともに発現が増加した。HSC-4およびSASを用いた <i>in vitro</i> 実験でも IFN-γ 刺激により同様に発現が増加した。1-MT (IDO1阻害剤) およびDMF (AhR阻害剤)、ならびに、siRNAを用いたIDO1およびAhR遺伝子発現抑制解析より、LGR6およびCD133発現は、Trp-KYN-AhRシグナル伝達カスケードに依存していることを明らかにした。また、STAT1のリン酸化と幹細胞マーカー発現の間に逆相関がみられた。さらに、BrdU発現解析より、IFN-γ 刺激によるHSC-4細胞は主にアポトーシスではなく細胞分裂停止状態にあり、さらにそのほとんどの細胞がLGR6およびCD133を発現していたことから、癌幹細胞様の性質を示していることが明らかとなった。</p> <p>以上の結果より、IFN-γ により誘導されたIDO1がTrp-KYN-AhRシグナルを活性化し、OTSCC細胞の幹細胞様性質を誘導することで、腫瘍の休眠状態への移行に寄与していることが明らかとなった。また、STAT1のリン酸化が幹細胞マーカー発現の制御に重要であることが示唆された。</p> <p style="text-align: center;">結 論</p> <p>IDO1を介したTrp-KYN-AhRシグナル活性化の制御は、がんの再発、遠隔転移を抑えることでがん治療効果の向上における新たな治療戦略となり得ると考えられた。</p>			