

# 学位論文要旨

氏名 小川 史洋



論文題目

Role of Prostaglandin in Mediastinal Lymph Node Metastasis  
and Pre-metastatic Niche Formation in Lung Cancer

(肺癌リンパ節転移および premetastatic niche 形成におけるプロスタグランジンの役割)

指導教授承認印

馬島 正隆



# Role of Prostaglandin in Mediastinal Lymph Node Metastasis and Pre-metastatic Niche Formation in Lung Cancer

(肺癌リンパ節転移および premetastatic niche 形成におけるプロスタグランジンの役割)

氏名 小川 史洋

## 【背景・目的】

原発性肺癌は全世界において死亡者数が増加しており、難治癌とされている悪性腫瘍の一つである。この死亡者数増加は、早期に所属リンパ節や他臓器への血行性・リンパ行性転移をすることが原因の一つとしてあげられる。血行性転移については血管新生等の研究において解明されつつあるが、リンパ節転移に関してはそのメカニズムの解明が遅れている。現在、腫瘍発育や血管新生において Cyclooxygenase (COX)-2 や Prostaglandin (PG) が深く関与していると報告されているが、リンパ管新生・リンパ節転移へのこれらの関与についてはまだ明らかにされていない。そこで、肺癌の所属リンパ節転移に注目し、肺癌リンパ節転移のマウスモデルを作成した上で COX-PGs の関連・それらに関与する微小循環における Cytokine (SDF-1/CXCR4, TGF- $\beta$  など) や免疫担当細胞 (Dendritic cells, regulatory T cells など) の構成因子を解析し、リンパ節転移メカニズムについて解析することを立案した。

## 【材料・方法】

C56BL6 マウスを用い、Lewis Lung Carcinoma (LLC;  $5 \times 10^4 / 10 \mu\text{L}$ ) 細胞を Matrigel® と混合し、左肺に直接移植することで肺癌リンパ節転移モデルを作成した。COX/COX-2、SDF-1/CXCR4、PGE<sub>2</sub>/EP3 signaling との関連を解明するため、COX inhibitor (aspirin)、COX-2 inhibitor (celecoxib)、SDF-1 antagonist (AMD3100) の経口投与、EP3KO マウスを用いて同実験を行った。

さらに、Dendritic cells (DCs) や regulatory T cells (Tregs) がいかに関与しているかを co-cultured DCs と PGE<sub>2</sub> agonist, 各種 EP agonist を用いて解析した。

## 【結果】

肺癌リンパ節転移モデルは腫瘍移植後 10-12 日目に再現性をもって作成可能であった。COX/COX-2 inhibitor 投与群においてリンパ節転移の抑制が確認され、リンパ節内 subcapsular sinus における前転移状態 (pre-metastatic phase) での SDF-1 発現の低下が確認された。さらに SDF-1 antagonist を用いた実験でも、リンパ節転移の抑制を確認し、SDF-1 が COX-2/PGE<sub>2</sub> signaling により pre-metastatic niche formation の形成に関与していると考えた。PG receptor

で EP3 がリンパ節転移にもっとも関与していると判明したため、EP3KO マウスを用いるとリンパ節転移の抑制が認められた。ここで DCs, Tregs のリンパ節転移への関与を確認すると、vehicle 群に比べるとリンパ節内 subcapsular sinus での発現が有意に低下していた。

実際野生株と EP3KO マウスからそれぞれ骨髄細胞から co-culture した DCs を骨髄移植し、腫瘍の転移の具合を確認すると、EP3KO DCs 移植群で有意なリンパ節転移の抑制が認められた。また、この DCs に PGE<sub>2</sub> antagonist, EP3 agonist を添付すると SDF-1/TGF- $\beta$  の分泌の亢進が確認され、これが pre-metastatic niche formation, リンパ節転移に関与していると考えられた。

**【結語】**

縦隔リンパ節における pre-metastatic niche formation は COX-2 誘導性 PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling, SDF-1/CXCR4, TGF- $\beta$  による DCs や Tregs の骨髄からの動員により引き起こされると考えられた。それゆえ、COX-2 inhibitor や CXCR4 antagonist, EP3 antagonist や DCs を介した免疫療法が今後の肺癌治療の一つの選択肢になり得、予後改善の可能性がある。