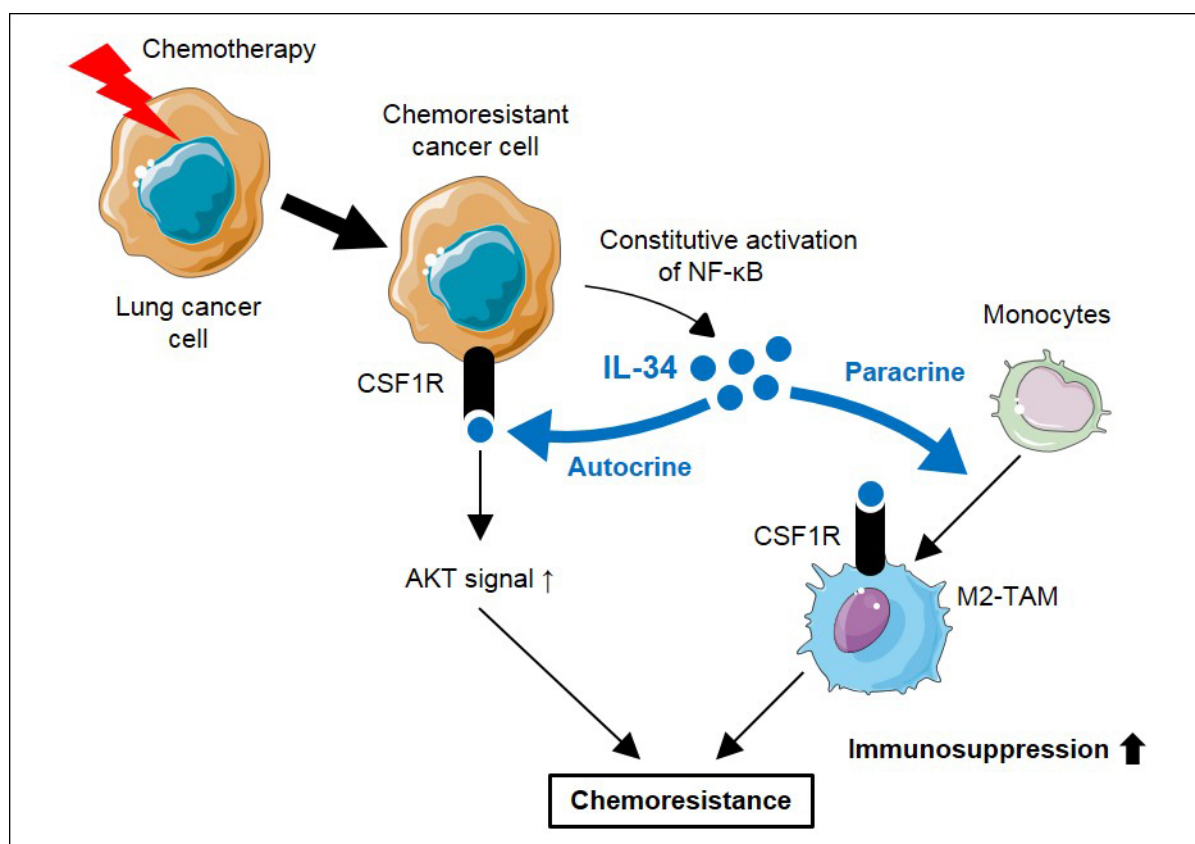


抗がん剤治療は、現代の肺がん治療における重要な柱の一つである。しかし、抗がん剤耐性となった肺がんの治療は依然として難しく、耐性獲得のメカニズムの解明や新規治療法の開発が望まれている。腫瘍組織にはがん細胞だけでなく免疫細胞も存在することが知られており、著者らは「抗がん剤耐性肺がん細胞が腫瘍組織にて免疫細胞を変化させ治療抵抗性を生じている」という仮説を立て研究を行った。まず、抗がん剤感受性ヒト肺がん細胞 (A549) を抗がん剤 (ドキシソルピシン) に暴露し、抗がん剤耐性株 (A549-DR) を作製した。A549-DR について免疫関連因子の発現を調べたところ、A549-DR はインターロイキン-34 (IL-34) を新たに産生するようになることを発見した。精査の結果、IL-34 の発現は NF- κ B の活性化により誘導されていることがわかった。IL-34 は腫瘍組織にてマクロファージを免疫抑制型の腫瘍随伴マクロファージ (M2 型マクロファージ) へと誘導し、免疫抑制的腫瘍微小環境の形成に関与していた。また A549-DR では、IL-34 の受容体である CSF1 レセプターの発現が亢進しており、がん細胞自身が IL-34 をオートクライン的に受容し、AKT シグナル系を活性化してがん細胞自身の生存維持を助け、結果的に抗がん剤耐性を高めていることを見出した。また、*in vivo* 実験においても、IL-34 をノックアウトした A549 (A549-DR Δ IL-34) では IL-34 を産生する A549-DR に比べ、抗がん剤治療により腫瘍増大が顕著に抑えられることが明らかになった。これらの結果は、抗がん剤耐性肺がん細胞が産生する IL-34 が免疫抑制的な腫瘍微小環境の形成を促進していること、抗がん剤耐性を高めるのに寄与していることを示し、IL-34 の阻害は抗がん剤耐性肺がんの新たな治療法となる可能性があることを示している。

A novel pathogenic role of IL-34 in cancer chemoresistance



Tumor-associated macrophages (TAMs) constitute the dominant myeloid cell population in many tumors and play critical roles in multiple aspects of tumor microenvironment including chemoresistance. Growing evidence suggests that anticancer cytotoxic agents increase, directly or indirectly, the frequencies of protumoral M2-like TAMs, which in turn limit the antitumor efficacy of cytotoxic chemotherapy. Although the contribution of TAMs to chemoresistance has been clarified in detail, little is known about mechanisms that affect TAMs under chemotherapeutic conditions. In this report, we identify interleukin-34 (IL-34) as an important factor released by A549 and H1299 lung cancer cells after chronic exposure to doxorubicin and cisplatin, respectively. In addition to the enhancement of monocytes differentiation into M2-polarized macrophages, IL-34 also mediates survival of chemoresistant cells through the enhancement of Akt signal pathway downstream of CSF1R expressed in chemoresistant cells. Consistent with *in vitro* results, doxorubicin-resistant A549 cells knocked-out for IL-34 showed increased sensitivity to chemotherapy and decreased frequencies of CD163⁺ macrophages compared to IL-34-expressing doxorubicin-resistant A549 cells in a humanized mouse model. Finally, IL-34 was also found to be expressed in primary lung cancer tissues of cancer patients, and correlated with poor prognosis when highly expressed. Together, these findings identify a new role for IL-34 as an important molecular driver of chemoresistance in tumor microenvironment, suggesting it as a promising target for sensitizing chemoresistant tumors to cancer therapy.