

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2814 号

The role of tumor-associated macrophage on colorectal peritoneal metastasis in mice

大腸癌腹膜播種モデルマウスにおける腫瘍関連マクロファージの役割

河口 恵 (かわぐち めぐみ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

癌の増殖には癌細胞を取り巻く免疫細胞や間質細胞などによる腫瘍微小環境が大きな影響を及ぼしている。中でもマクロファージは、初期では腫瘍細胞に細胞障害を示す M1 として、晩期では癌細胞の増殖を助長する M2 として機能する。今回、大腸癌腹膜播種モデルマウスを用いて腹水中マクロファージの免疫寛容に関わる M1/M2 の変化を検討した。

NOD/SCID (nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency) マウスの腹腔内にマウス大腸癌株を投与し腹膜播種モデルを作成した。腹水中マクロファージを採取し、M1/M2 の代表的な表面マーカー (M1: CD38、CD68、M2: CD83、CD206) を FACS (fluorescence-activated cell sorting) で、遺伝子発現を qPCR (quantitative polymerase chain reaction) とピコマイクロアレイで網羅的に解析した。さらに腹膜播種モデルマウスに対して、それぞれマクロファージ阻害剤 (クロドロン酸内包リポソーム) と IL-10 (interleukin 10) 阻害剤 (AS101) の投与実験を行った。

マウス腹水中の M1 マクロファージは経時的に有意差を認めなかったが、M2 マクロファージは表面マーカーである CD83、CD206 陽性細胞が増加した。この播種モデルにマクロファージ阻害剤を投与すると有意に播種結節の縮小を認めた ( $P < 0.001$ )。IL-10 阻害剤の投与では有意差は出なかったが、播種結節は縮小傾向であった ( $P = 0.052$ )。

腹膜播種モデルマウスでは M2 マクロファージが増加していた。マクロファージ阻害剤の投与は腹膜播種を抑制し、IL-10 阻害剤の投与でもその傾向を認めた。マクロファージは腫瘍増大に関わる細胞分画であり、その解析を進めることで、現在の遺伝子治療の癌治療に加え、細胞分画を加味する治療法の可能性が示唆された。