

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)

論文審査結果の要旨

癌の増殖には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。本論文は、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。

【新規性、創造性】 これまでに腸管組織、転移巣での炎症細胞の同定、役割分担は研究されてきているが、腹水中のマクロファージを用いた研究は少ない。大腸癌腹膜播種モデルマウスの腹水中マクロファージを解析し免疫寛容因子を解明することは、新規性と創造性がある。

【方法・研究倫理】 NOD/SCID 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。第 0 日、第 7 日、第 33 日に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を FACS で遺伝子発現を qPCR とピコマイクロアレイで解析した (各群 n=3)。マクロファージ阻害剤 (クロドロン酸内包リポソーム) 投与 (n=5) と IL-10 阻害剤 (AS101) 投与 (n=3) の実験を行った。第 36 日に犠牲死させ、腹膜転移巣の重量を対照群と比較検討した。(動物実験登録番号 1483)

【学術的意義】 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と遺伝子発現ともに増加を認めた。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 ($P = 0.052$)。

【考察・今後の発展】 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確立が示唆された。よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。