

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="radio"/> 甲 口 甲口保 乙 口 第 <b>408</b> 号 乙口保 <input type="radio"/> 修	氏名	近藤 智之
審査委員	主 査 宮本 洋二 副 査 三宅 洋一郎 副 査 吉本 勝彦		

題 目

Acceleration of tumor growth due to dysfunction in M1 macrophages  
 and enhanced angiogenesis in an animal model of autoimmune disease  
 自己免疫疾患モデルにおけるM1マクロファージ不全と血管新生を介した腫瘍増殖の亢進

要 旨

自己免疫疾患と腫瘍免疫はいずれも自己の細胞や組織に対する免疫反応である。しかしながら、これらの免疫反応の類似性および差異に関する詳細は依然として不明である。本研究では、自己免疫疾患モデルであるB6/*lpr*マウスを用いることにより腫瘍免疫の新規の制御機構を明らかとすることを目的とした。

悪性黒色腫細胞株 B16F10 を対照としての B6 および B6/*lpr* マウスに移植した場合には、腫瘍重量に差はみられなかったが、B6/*lpr* マウスへ移植した B16F10 腫瘍組織中への抗腫瘍性 M1 マクロファージの集積は B6 マウスに比較して有意に低下していた。そこで、M1 マクロファージへの分化促進作用を有するマウス GM-CSF を過剰発現させた B16F10 (B16F10/mGM) 細胞株を移植したところ、移植 B16F10/mGM の重量および体積は B6 マウスに比較し B6/*lpr* マウスで有意に増加した。

骨髄キメラマウスを用いた B16F10/mGM 移植実験、移植 B16F10/mGM 腫瘍組織中の M1/M2 マクロファージ比の解析、さらに、*in vitro* での腫瘍細胞と脾細胞との共培養実験の結果から、B6/*lpr* マウスでは B6 マウスに比較して M1 マクロファージへの分化が抑制されていることが判明した。

また、移植したB16F10/mGM腫瘍組織中の血管数、血管内皮増殖因子VEGFの発現量はB6マウスに比較しB6/*lpr*マウスで有意に増加していた。加えて、腫瘍細胞とB6/*lpr*マウスの脾細胞との共培養の実験で、腫瘍細胞のVEGF発現がより亢進していることを確認した。腫瘍組織のVEGFの発現亢進は低酸素誘導因子HIF-1 $\alpha$ 発現の増強を介していた。

以上の結果より、自己免疫疾患環境下では腫瘍免疫システムおよび腫瘍間質内の血管新生に異常が生じる可能性が示され、自己免疫疾患と腫瘍進展の関係が明らかにされた。