

Anti TNF- antibody inhibits the growth and progression of colon cancer in AOM/DSS-induced colitic cancer mouse model.

著者	王 丹陽
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17898号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123796

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 Anti TNF- α antibody inhibits the growth and progression of colon cancer in AOM/DSS-induced colitic cancer mouse model. (抗 TNF- α 抗体は AOM/DSS 炎症性発癌マウスの大腸癌の増殖と進展を抑制する)

.....東北大学大学院医学系研究科..医科学..専攻

.....外科病態学..講座..消化器外科学..分野

学籍番号.....B3MD5129.....氏名.....王 丹陽.....

抗 TNF- α 抗体は、2002 年の認可以来、高い有効性を認め、クローン病の治療に用いられている。一方で、抗 TNF- α 抗体が大腸癌の発生や進展に関与する可能性が指摘されている。これまで抗 TNF- α 抗体の大腸癌への影響を解析した報告は少なく、本研究は、抗 TNF- α 抗体の大腸癌に対する作用の解明を目的としている。

方法は、

① 大腸癌細胞 (COLO205、HCT8、HCT116) に対する抗 TNF- α 抗体の効果を調べるために、TNF- α および抗 TNF- α 抗体存在下に、大腸癌細胞の細胞増殖能、遊走能、浸潤能を解析した。② ICR マウスを用い、AOM/DSS による炎症性発癌モデルを作成し、抗 TNF- α 抗体による大腸癌抑制作用を解析した。③ マウス大腸癌組織、正常組織を使用し、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行なった。④ マイクロアレイの結果を real-time RT-PCR で検証し、さらに組織学的に確認した。

結果は、

TNF- α は、大腸癌細胞株の増殖能、遊走能、浸潤能の抑制を示したが、抗 TNF- α 抗体を同時に投与すると、大腸癌細胞株の増殖能、遊走能、浸潤能は亢進した。② AOM/DSS 炎症性発癌モデルの大腸で、肉眼的/組織学的に炎症性発癌が確認された (AOM/DSS 群)。この炎症性発癌は、抗 TNF- α 抗体 (infliximab: 10 mg/kg, ip) により、50%以上発癌が抑制された (AOM/DSS/Ab 群)。③ マイクロアレイ:AOM/DSS 群と AOM/DSS/Ab 群の癌組織を比較したところ、AOM/DSS/Ab 群の癌組織で mast cell 関連遺伝子 (mast cell protease1, mast cell protease 2, chymase 1) の発現が低下していた。④ Real-time RT-PCR にて、AOM/DSS/Ab 群の癌組織における上記 mast cell 関連遺伝子の発現低下を確認した。これらの遺伝子は mast cell 由来であるので、トリジンブルー染色にて mast cell の存在を確認したところ、mast cell は AOM/DSS 群の癌組織で増加していたが、AOM/DSS/Ab 群の癌組織で減少していた。

本研究により、大腸癌細胞に対する抗 TNF- α 抗体の役割は in vitro と in vivo で異なることが明らかとなった。その理由として、大腸癌組織間質に存在する mast cell が重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究は、抗 TNF- α 抗体がクローン病における炎症性発癌を抑制する可能性を示すものである。