

平成 30 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		腫瘍随伴マクロファージによる腫瘍増殖制御機構の解明
新規・継続の別		新規
研究代表者	所属	東京薬科大学 生命科学部
	職名・氏名	教授・田中 正人
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨
概要 (100～150 字程度)		腫瘍随伴マクロファージを誘導的に除去できる遺伝子改変マウスにマウスグリオーマ幹細胞株を移植し、腫瘍随伴マクロファージの機能解析を進めた。マウス脳腫瘍モデル作製の技術移転を進め、腫瘍随伴マクロファージが腫瘍形成に重要な働きを担っている予備的な実験結果を得た。
研究目的 (300 字程度)		化学療法や放射線療法は一時的に癌を退縮するが、多くの場合再発する。この原因の 1 つは、癌組織に存在するマクロファージ(腫瘍随伴マクロファージ)による癌免疫抑制や組織修復促進の関与が考えられている。我々はこれまでに、癌細胞死を誘導する前後で、腫瘍随伴マクロファージ(TAM)の表現型と機能の解析を行い、細胞表面マーカーに違いによりこれら TAM を複数のサブセットに分類できることを明らかにした。さらに、TAM 特異的に発現する遺伝子座に、ヒトジフテリア毒素受容体遺伝子を挿入し、TAM を任意に除去できる遺伝子改変マウスの作製に成功している。本研究では、このマウスを用いて TAM の癌免疫抑制と組織修復促進機構を明らかにすることを目的とする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		マウスグリオーマ幹細胞(GIC)脳移植実験の至適方法の決定を目的として、移植細胞数によるマウスの生存期間の検討、形成した脳腫瘍の免疫組織学的な検討を行った。その結果、 3×10^5 細胞の移植により約 4 週間で野生型マウスに脳腫瘍が形成されることを確認した。形成された脳腫瘍の切片を作製し組織学的な検討を行った結果、分裂細胞、多核細胞、壊死、血管新生を含むヒトグリオブラストーマに酷似した腫瘍であり、以前の研究報告を再現することができた。更に、各種免疫細胞と幹細胞マーカーに対する免疫染色の行い、腫瘍が幹細胞マーカーNestin、Sox2、GFAP 陽性であること、ホスト免疫細胞 (CD4/CD8 陽性 T リンパ球や CD68 陽性ミクログリア) が浸潤していることを確認した。特に、CD68 陽性細胞数は正常脳

	に比べて優位に増加していた。 <u>また我々は、メラノーマの肺転移モデルとして、マウスに LPS を投与した後にメラノーマ細胞株を経静脈的に投与することで、肺に腫瘍を形成する実験系を確立し、このモデルにおける腫瘍随伴マクロファージの役割の解析を試みた。その結果、このマウスに Ly6G 抗体を投与しても腫瘍形成は抑制されないが、Gr-1 抗体を投与すると有意に腫瘍形成が抑制されることを見いだした。さらに、我々の開発した CD204-DTR マウスを用いた肺転移巣形成実験においても、DT 投与により腫瘍形成が抑制されとの予備実験結果を得ている。このことは、肺転移巣の形成と進展には、好中球ではなく、Ly6c 陽性の腫瘍随伴マクロファージが重要な役割を担っていることを示唆している。</u> <u>今後は、これら予備実験の結果を踏まえて、TAM を任意に除去できる遺伝子改変マウスにマウス GIC あるいはメラノーマ細胞株を移植し、様々なタイムスケジュールで TAM の除去を行うことで、TAM の時期特異的な働きや腫瘍形成の促進に働いている分子メカニズムの解明等を進めていく予定である。</u>
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 該当ありません 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 該当ありません 【新聞報道】 該当ありません