

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)

著 者

近藤 智之

内容要旨

自己免疫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及び差異の正確な詳細は依然として不明なままである。本研究では、腫瘍免疫の新規の機構を明らかとすることを目的として、自己免疫疾患モデルマウスである C57BL/6J (B6)/*lpr* マウスに対し腫瘍の移植実験を行った。

悪黒色腫細胞株 B16F10 を B6 及び B6/*lpr* マウスに移植したところ、腫瘍重量に差は見られなかったが、B6/*lpr* マウスの移植 B16F10 腫瘍組織中への (抗腫瘍) M1 マクロファージの集積は B6 マウスに比較し有意に低下していた。さらに、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 GM-CSF 過剰発現 B16F10 (B16f10/mGM) を移植に用いた結果、移植 B16F10/mGM の重量は B6 マウスに比較し B6/*lpr* マウスで有意に亢進した。また、M1 マクロファージと M2 マクロファージの比率 M1/M2 比は B6/*lpr* マウスで有意に低下していた。腫瘍組織中の M1 関連遺伝子として知られる IFN- γ 、TNF- α 、MCP-1 の mRNA 発現量は B6 マウスに比較し B6/*lpr* マウスで有意な減少が認められた。

さらに、腫瘍細胞と脾細胞を共培養すると、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減弱していることが認められた。一方、脾細胞を GM-CSF を添加した培地を用いて培養した場合には B6 及び B6/*lpr* マウス間に M1 マクロファージへの分化に差は認められなかったことより、B6/*lpr* マウスにおける M1 マクロファージの減少に重要な因子は GM-CSF だけでなく、それ以外の因子も関与することが示唆された。

加えて、B16F10/mGM 腫瘍組織中の血管数及び血管内皮増殖因子 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。B6/*lpr* マウスにおける移植腫瘍組織中の VEGF 発現の亢進は、腫瘍組織の低酸素状態及び転写因子 HIF-1 α 発現の亢進に相関していた。また、移植腫瘍の大きさに B6 及び B6/*lpr* マウス間に差が出る以前の段階でも腫瘍血管新生は B6/*lpr* マウスで亢進していることが確認された。

以上のことから、自己免疫状態での抗腫瘍免疫の不全と血管新生の亢進が腫瘍増殖に影響を与えることを示している。