

研究課題名 腫瘍免疫制御機構に関連する遺伝子プロファイルの網羅的解析

1. 研究目的と成果内容

近年、疫学的に自己免疫疾患の患者は腫瘍発生のリスクが高まることが報告されているが、現在その詳細なメカニズムは解明されていない。そこで本研究では、自己免疫疾患モデルマウスを用いて腫瘍移植実験を行うことにより、新規の腫瘍免疫機構あるいは腫瘍増殖機構を明らかにすることを目的とする。

自己免疫疾患と腫瘍との関連として、近年、代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) の患者では、疫学的に非ホジキンリンパ腫といった血液系腫瘍や肺癌などある種の固形癌における腫瘍発生のリスクが増加することが報告されている (*J Autoimmun* 130:5, 2013)。しかしながら、その原因及び、腫瘍の増殖速度との関連は不明である。個々の免疫疾患の制御システムに相違点があるとするれば、そのシステムの使い分けには、従来知られていない免疫制御システムが存在することが考えられるため、その解明に向けた研究を進めることを想起した。

自己免疫疾患モデルとして *B6/lpr* マウスを用い、マウス悪性黒色腫細胞株 B16F10 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) を強発現する B16F10/mGM の皮下移植実験を行い、腫瘍の増殖、各種免疫細胞分画を病理学的あるいは免疫学的手法を用いて検討した。対照群に比較して、*B6/lpr* マウスに移植した B16F10/mGM の重量は有意に亢進し、Ki-67 陽性の腫瘍細胞数は有意に増加していた。また腫瘍組織に浸潤している M1 マクロファージ数は対照群に比較し *B6/lpr* マウスで有意に減少していた。さらに腫瘍血管数や VEGF 量は *B6/lpr* マウスで有意に増加していた。*B6/lpr* マウスに対し、B6 及び *B6/lpr* の骨髄細胞を移植し、骨髄キメラマウスを作成し、B16F10/mGM の移植を行うと B6BMC キメラマウスに比較し *B6/lpr* BMC キメラマウスで腫瘍重量の有意な亢進が認められた。*B6/lpr* マウスでは腫瘍の抑制作用があると言われている M1 マクロファージ数の減少により腫瘍増殖の亢進が生じたと考えられる。その結果腫瘍組織が低酸素状態に至り、転写因子である HIF-1 α が誘導され、VEGF の発現が亢進し、腫瘍血管が増加した可能性がある。

2. 自己評価

今回私が発表を行った癌学会は著名な学会であるため、多くの先生方に発表を聞いて頂

き、多数の質問や意見を頂けた。さらに発表終了後にもディスカッションを行い、これまでの研究内容を見直し、今後の発展的な研究方針の参考とすることが出来た。また著明な先生方の講演や発表を拝聴することで、新たな知識や考え方の参考になり、大変な刺激を受けることが出来た。加えて、発表を行うことがモチベーションとなり、学会までに目的を持った日々を過ごせた。

3. 学会発表

発表題目：Analysis of regulatory mechanism of tumor immunity using an animal model for autoimmunity

学会名：日本癌学会

開催地：神奈川県横浜市

開催年月日：2014年9月25日（木）～27日（土）

著者：近藤智之、常松貴明、黒澤実愛、鯨岡聡子、牛尾綾、山田安希子、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄

発表方法：ポスター発表

4. 論文

発表題目：Aromatase controls Sjögren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages.

著者：Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, Kurosawa E, Kujiraoka S, Tsunematsu T, Kudo Y, Tanaka E, Yoshimura N, Harada N, Hayashi Y, Ishimaru N

発表誌名：Am J Pathol

年月 2015 January

巻：185

号：No. 1

頁 151-161