

研究課題名 自己免疫モデルにおける腫瘍増殖の数理モデル解析

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した。

自己免疫疾患モデルとして *B6/lpr* マウスを、コントロールとして *B6* 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、細胞増殖のマーカである *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。*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た。さらに腫瘍血管数や主要な血管増殖因子である *VEGF* 発現量は *B6/lpr* マウスで有意に増加していた。加えて、腫瘍組織中の低酸素状態及び転写因子である *HIF-1 $\alpha$*  発現が亢進していた。

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が示された。

2. 自己評価

今回私が発表を行った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ことで、論文執筆に関して不足している点や矛盾点を見直し、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、大変な刺激を受けた。これらを参考にして、これまでの研究内容を論文として発表することが出来た。

### 3. 学会発表

発表題目：Acceleration of tumor growth by dysfunction of M1-macrophage and enhanced angiogenesis in an autoimmune model

学会名：第 74 回日本癌学会学術総会

開催地：愛知県名古屋市

開催年月日：2015 年 10 月 8 日（木）～10 日（土）

著者：近藤智之、常松貴明、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：Acceleration of tumor growth due to dysfunction in M1 macrophages and enhanced angiogenesis in an animal model of autoimmune disease

著者：Kondo T, Tsunematsu T, Yamada A, Arakaki R, Saito M, Otsuka K, Kujiraoka S, Ushio A, Kurosawa M, Kudo Y, Ishimaru N

発表誌名：Laboratory Investigation

年月：online publication 25 January 2016

巻：in press

号：in press

頁：in press