

Attenuated liver tumor formation in the absence of CCR2 with a concomitant reduction in the accumulation of hepatic stellate cells, macrophages and neovascularization

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14695

学位授与番号	甲第 1719 号
学位授与年月日	平成 17 年 9 月 30 日
氏 名	羊 暁勤
学位論文題目	Attenuated Liver tumor formation in the absence of CCR2 with a concomitant reduction in the accumulation of hepatic stellate cells, macrophages and neovascularization (ケモカイン・レセプター C C R 2 欠損マウスにおける、肝星状細胞・マクロファージの動員と新生血管形成の低下を伴った、肝内腫瘍の形成の減弱)
論文審査委員	主 査 教 授 佐藤 博 副 査 教 授 中沼 安二 金子 周一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝細胞ならびにマクロファージ/クッパー細胞・肝星状細胞・血管内皮細胞と癌細胞との相互作用が、肝臓への転移過程に密接に影響していると考えられている。マクロファージ/クッパー細胞・肝星状細胞は、単球走化因子 (monocyte chemoattractant protein-1/CCL2) に反応することが報告されている。CCL2 の特異的レセプターである CCR2 遺伝子欠損マウスでの肝転移過程を検討し、CCR2-CCL2 システムの肝転移過程での役割を解析し、以下の結果を得た。

1) マウス結腸癌細胞株 colon 26 細胞を野生型マウスの肝内門脈に接種すると、接種 6 日目で顕微鏡的腫瘍巣が、接種 10 日目で肉眼的腫瘍巣の形成が認められた。腫瘍接種 10 日目以降、CCL2 タンパクが腫瘍細胞を中心に血管・胆管において、CCR2 陽性細胞も腫瘍内を中心に検出された。

2) CCR2 欠損マウスに colon 26 細胞を肝内門脈に接種すると、接種 10 日目までは肝臓重量・腫瘍巣の数には野生型マウスと差を認めなかった。しかし、接種 14 日目の肝臓重量・肝臓内の腫瘍占拠率が、CCR2 欠損マウスでは有意に低下するとともに、生存期間の延長も認めた。腫瘍内のマクロファージ/クッパー細胞・肝星状細胞の数も、CCR2 欠損マウスでは野生型に比べて有意に少なかった。

3) マクロファージ/クッパー細胞は免疫蛍光染色で CCR2 が検出された。肝星状細胞では免疫蛍光染色にては CCR2 は検出されなかったが、RT-PCR 法にて CCR2 mRNA が検出された。

4) 腫瘍接種 14 日目における新生血管の形成が、野生型に比べて、CCR2 欠損マウスでは減弱していた。塩基性線維芽細胞増殖因子・胎盤由来増殖因子・Matrix metalloproteinase (MMP)2・MMP9 のメッセージ発現が、腫瘍接種後に経時的に野生型マウスの肝臓内で増強していて、これらの遺伝子のうち MMP2 遺伝子の発現のみが、CCR2 欠損マウスでは野生型マウスに比べて有意に減弱していた。二重蛍光染色で、肝星状細胞でのみ MMP2 タンパクが検出された。

以上の結果より、肝臓内の腫瘍巣の形成に伴い、腫瘍細胞が産生した CCL2 タンパクが肝星状細胞に働いて MMP2 の発現を誘導し、その結果新生血管の形成が誘導される可能性が示唆された。

本論文は、肝転移過程における CCR2-CCL2 システムの役割を始めて解明した労作であり、基礎腫瘍学に寄与することが大であり、学位授与に値する論文であると評価された。