

Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination

著者	山口 貴久
著者別表示	Yamaguchi , Takahisa
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4346号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2016-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/45615

doi: <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0579-8>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2542 号 氏名 山口 貴久

論文審査担当者 主査 大井 章史 印

副査 華山 力成 印

向田 直史 印



学位請求論文

題 名 Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination

掲載雑誌名 Gastric cancer 2016 年掲載予定

胃癌癌性腹膜炎の治療は、日々進歩をみせる一方で、未だ十分な治療成績は得られていない。腫瘍関連マクロファージ(Tumor associated macrophage: TAM)は腫瘍内に浸潤するマクロファージであり、それらはその活性化状態によって、抗腫瘍活性を示すM1マクロファージと腫瘍増殖や免疫抑制、血管新生に関与するM2マクロファージに大別される。胃癌癌性腹膜炎における腹腔内マクロファージの解析についてはほとんど行われていない。本研究では胃癌癌性腹膜炎患者のマクロファージを収集し、その形質や機能をフローサイトメトリー、RT-PCRを用いて検討した。また胃癌細胞株、ヒト末梢血由来マクロファージを使用し、*in vitro*、*in vivo*で腫瘍増殖能を中心に検討を行った。

まず最初に、胃癌癌性腹膜炎を有する患者と、有しない患者(control)の腹腔内マクロファージを採取し検討を行ったところ癌性腹膜炎患者の腹腔内にはcontrolと比較して多量のマクロファージが集積しており、それらの表面マーカーはCD68⁺CD204⁺マクロファージの割合が81.8%(control 26.5%, $P < 0.01$)、CD68⁺CD163⁺マクロファージの割合が58.95%(control 19.8%, $P < 0.01$)であり、そのほとんどがM2マクロファージであることが分かった。さらにRT-PCRの解析では癌性腹膜炎患者のマクロファージでTNF- α 、CD80、CD86、IL-12p40が減少し、一方でIL-10、VEGF-A、VEGF-C、MMP-1、amphiregulinの産制が増加していた。*In vitro*の検討ではM2マクロファージと胃癌細胞株との共培養により有意な増殖能の増加を認めた($P = 0.01$)。さらに胃癌細胞との共培養によりamphiregulinの産生上昇を認めた。*In vivo*において、マウス皮下にMKN45とM2マクロファージの共投与を行ったところ、MKN45単独投与と比較して有意に腫瘍の増大を認めた($P < 0.01$)。以上の結果より、胃癌癌性腹膜炎の病態ではM2マクロファージが腫瘍の進展に寄与すると推察された。

本研究は、腹腔内マクロファージの機能を、臨床検体、細胞培養を使用した基礎的実験から解明したものであり、臨床応用の期待できるすぐれた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。