

## 論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 478 号	氏 名	高良 毅
学位論文題目	血清由来マクロファージ活性化因子はM2型からM1型マクロファージへの再構成を介して抗腫瘍活性を発揮する		
<p>内容要旨</p> <p>血清中のグループ特異的的成分由来タンパク質を酵素処理することで生成されるマクロファージ活性化因子(GcMAF)には、腫瘍細胞の血管新生阻害作用やマクロファージの食食活性亢進によって抗腫瘍効果を発揮することが報告されている。マクロファージには、炎症性サイトカインの産生や食食作用増強を介して抗腫瘍効果を発揮するM1型と、免疫抑制性サイトカインを介して抗炎症作用を発揮するM2型の2種類の性質が知られている。また、腫瘍周辺には腫瘍関連マクロファージ(TAM)が存在し、免疫抑制作用によって腫瘍細胞の増殖を促進させることが知られているが、これはTAMがM2型優位の表現型であり、免疫抑制の誘導や血管新生の活性化によって腫瘍細胞が増殖しやすい環境を作り出すため、腫瘍微小環境におけるマクロファージの働きを制御することは腫瘍増悪化の抑制に重要であると考えられている。本研究では、M1型およびM2型マクロファージの作用に着目し、マウス由来マクロファージ様細胞RAW264.7細胞とマウス乳腺腫瘍由来細胞EMT6細胞を非接触条件下で共培養した際の、各細胞のM1型およびM2型マクロファージ関連遺伝子発現、RAW264.7細胞におけるタンパク質産生、EMT6細胞の生存率の変化を検証した。GcMAF刺激RAW264.7細胞では、未刺激RAW264.7細胞と比較して、M1型マクロファージ関連遺伝子の発現およびタンパク質産生が有意に増加した。また、GcMAF刺激RAW264.7と共培養したEMT6細胞では、未刺激RAW264.7細胞との共培養条件と比較して細胞生存率が有意に減少した。さらに、GcMAF刺激RAW264.7細胞の遺伝子発現をDNAマイクロアレイ解析を用いて評価したところ、未刺激RAW264.7細胞と比較して2倍以上に発現が増強された遺伝子としてM1型マクロファージに関連する遺伝子がM2型マクロファージ関連遺伝子と比較して多数検出された。次に、インターロイキン4および13を用いて人為的にM2型マクロファージに誘導したRAW264.7細胞に対してGcMAFで刺激した際のM1型およびM2型マクロファージ関連遺伝子の発現、タンパク質の産生をそれぞれ検証した。その結果、GcMAF刺激RAW264.7細胞では、未刺激RAW264.7細胞と比較して、M1型マクロファージ関連遺伝子の発現およびタンパク質の産生が有意に増加した。また、GcMAF刺激M2型RAW264.7細胞と共培養したEMT6細胞では、未刺激M2型RAW264.7細胞との共培養したEMT6細胞よりも生存率が有意に減少した。これらの結果から、GcMAFはマクロファージをM1型優位にさせることで抗腫瘍効果を発揮し、M2型マクロファージに対してであってもM2型からM1型にマクロファージをリプログラミングすることで抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。M1型およびM2型マクロファージの生理活性に着目したGcMAFの抗腫瘍活性の解明は、新しいがん免疫療法の開発に役立つ可能性がある。</p>			