

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 478 号	氏 名	高良 毅
審査委員	主査 浅田 元子 副査 田端 厚之 副査 宇都 義浩		
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			
審査結果の要旨 血清中のグループ特異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貪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。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 細胞の遺伝子発現について 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ところ、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。以上の結果から、GcMAF は M2 型マクロファージを 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された。 以上本研究は、マクロファージのリプログラミングを介した GcMAF の抗腫瘍剤としての可能性を提案したものであり、本論文は博士(工学)の学位授与に値するものと判定する。			