

学位論文抄録

肝内胆管癌における M2 マクロファージの役割
(The role of M2-polarized tumor-associated macrophages in intrahepatic cholangiocarcinoma)

ハ斯塔

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

竹屋 元裕 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞病理学

学位論文抄録

【背景と目的】

腫瘍関連マクロファージ (Tumor associated macrophage: TAM) は様々な悪性腫瘍において、腫瘍の進展や悪性度と関連することが知られているが、肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC) における TAM の解析については殆ど行われていない。そこで、本研究では、熊本大学付属病院で手術された ICC 症例の手術検体を用いて、腫瘍内微小環境形成における TAM の役割について検討した。特に、抗炎症性機能を有する M2 分化型 TAM と、血管新生および制御性 T 細胞 (Regulatory T cell: Treg) との関連、臨床予後との関連を検討した。

【方法】

ICC 39 症例の手術切除標本を用いて免疫染色を行い、腫瘍組織内に浸潤する CD68 陽性マクロファージと CD163 陽性マクロファージ (M2 分化型) を評価した。腫瘍組織内の新生血管と Treg の評価は CD31 と Forkhead box P3 (FOXP3) に対する免疫染色で行った。

【結果】

腫瘍組織内に浸潤するマクロファージの数は新生血管および Treg の数と正の相関を示し、CD68 陽性マクロファージに比べ、CD163 陽性マクロファージの数はこれらとより強い相関を示した。CD163 陽性マクロファージの浸潤の多い症例は無再発生存率が有意に低値だった ($P=0.0426$)。

In vitro の実験では、ヒト ICC 細胞株 (HuCC1, RBE, MEC) の培養上清で刺激したヒトマクロファージは signal transducer and activator of transcription-3 (Stat3) が活性化し、M2 分化型マクロファージに誘導されていた。ICC 培養上清で刺激したマクロファージでは interleukin (IL)-10, vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, transforming growth factor (TGF)- β , and matrix metalloproteinase (MMP)-2 などのサイトカインや蛋白分解酵素の産生が上昇した。この効果はマクロファージの stat3 を siRNA で抑制することにより解除された。

【考察】

肝内胆管癌に浸潤するマクロファージは腫瘍由来因子の刺激により stat3 が活性化され、M2 に分化する。さらに、この M2 分化型マクロファージは VEGF-A, IL-10, TGF β 、MMP-2 などのサイトカインや分解酵素を産生し、血管新生や免疫抑制を誘導することを介して腫瘍の進展に関わっていることが考えられた。

【結論】

ICC の新しい予後予測因子として腫瘍組織内に浸潤する CD163 陽性 M2 マクロファージは有用であることが示唆された。