

ハ斯塔氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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の解析は、ほとんど行われていない。本研究では、ICC手術症例を用いて、腫瘍組織における抗炎症機能を有するM2分化型TAMの出現頻度と臨床病理学的な因子との関連、血管新生および制御性T細胞(Regulatory T cell: Treg)の出現との関連が検討された。さらに、実験的にヒトICC細胞株を用いて、CD163陽性マクロファージの誘導因子の解明やsignal transducers and activators of transcription(stat)-3シグナルの意義についての研究が試みられた。

ICC 39症例の手術切除標本を用いての免疫染色の結果からは、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であり($P=0.0426$)、腫瘍組織内に浸潤するマクロファージ数は新生血管およびTregの数と正の相関を示し、CD163陽性マクロファージ数は、これらとより強い相関をこれらと示した。*In vitro*実験により、ヒトICC培養細胞株の培養上清刺激ヒトマクロファージはstat3が活性化し、M2分化型マクロファージに誘導された。これらのマクロファージではinterleukin(IL)-10, vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, transforming growth factor (TGF)- β , および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、この効果はstat3抑制により低下した。このように、ICC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に分化し、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し、腫瘍の進展に関わっていることが考えられた。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。

審査において、(1) M1とM2マクロファージの分化決定に関わる転写因子；(2) M1とM2マクロファージ間の細胞分化の可塑性；(3) M1とM2マクロファージのDNA microarray；(4) CD163陽性細胞の種類とM2マーカーとしての信頼度；(5) CD163とサイトカインとの相互作用；(6) CD163/CD68比としての評価；(7) 肝内胆管癌を研究対象とした理由；(8) 線維化や血管増生とM2マクロファージ出現頻度との関係；(9) マウスへの移植実験での解析；(10) M2分化誘導因子の探索の方略、などについての質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。本論文は、肝内胆管癌におけるM2マクロファージの予後予測因子としての重要性と、M2マクロファージ誘導機構の解明を示した有意義な研究であり、学位論文として相応しい研究と評価された。

審査委員長

機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査結果

学位申請者名：ハ斯塔

専攻分野： 消化器外科学

学位論文名：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)

指導教官名： 馬場 秀夫 教授
竹屋 元裕 教授

判定結果：

㊦

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月6日

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査委員 免疫識別学担当教授

西村 扇治

審査委員 脳神経外科学担当教授

倉津 純一