

## 審査の結果の要旨

氏名 沢登祥史

未成熟ミエロイド系細胞 (ImC) は Gr-1+CD11b+細胞として同定され、T 細胞免疫抑制および組織再構築により腫瘍の病態を悪化させることが予想されている。本研究は腫瘍内に浸潤するミエロイド系の白血球群の起源および腫瘍浸潤機序、さらには腫瘍増殖における役割を明らかにするため、マウス皮下腫瘍モデルにて浸潤白血球の解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 腫瘍浸潤 ImC は Gr-1high 好中球、SSChighGr-1dull 好酸球、Gr-1dull マクロファージに分けられる。好酸球は少数であるため、好中球、マクロファージを主に解析したが、マクロファージは腫瘍内で広範囲に分布しており、対して好中球は腫瘍内でクラスターを形成して存在していた。
2. 既存の報告では脾臓、末梢血の ImC とくにマクロファージ画分が担癌状態後期で増殖し、*in vitro* で T 細胞抑制活性を持つことが報告されてきた。本研究では、腫瘍所属リンパ節の ImC が脾臓のそれに比べて顕著に少ないことおよび、担癌状態後期に脾臓で見られる分化途上にある未成熟な画分の出現が腫瘍局所がないことを示し、*in vivo* の抗腫瘍免疫応答に ImC が T 細胞免疫の抑制により関与するという仮説に疑問が呈された。さらに CCR2-/-マウスを用いた検討により、腫瘍内からの ImC マクロファージ画分の消去により腫瘍内の T 細胞数はむしろ低下し、腫瘍所属リンパ節での細胞傷害性 T 細胞誘導も増強はされないことが示された。
3. BrdU 取り込みおよびパラバイオシスによる検討により、ImC は末梢での分裂ではなく骨髄での造成により末梢へと供給されていること、腫瘍内においても 2-4 日でターンオーバーすることが示された。
4. 腫瘍内 ImC のケモカイン受容体発現パターンにもとづき、各種ケモカイン受容体欠損マウスに腫瘍を接種し浸潤 ImC のサブポピュレーションを解析すると、CCR2-/-マウスではマクロファージ画分の消失と好中球の著明な増加を認めた。また CCR5-/-マウスでも有意なマクロファージの減少と好中球の増加を認めた。
5. さらに、養子移入実験により、CCR2-/-マウスの単球は末梢組織特に腫瘍局所への浸潤が低下すること、CCR2-/-マウスの腫瘍においても CCR2 リガンドが高発現していることより、末梢血から腫瘍へのマクロファージの浸潤に CCR2 が重要な役割を果たすことを示した。
6. CCR2-/-マウスにおける腫瘍増殖は野生型マウスと比べ有意な差はなく、腫瘍から ImC マクロファージ画分が消失しても腫瘍増殖は抑制されないことが示唆された。しかし CCR2-/-マウスの腫瘍内では壊死領域が優位に拡大しており、MMP9 および VEGF の発現も増強されていた。

以上、本研究は担癌状態での **ImC** の誘導の動態を明らかにし、**CCR2** が腫瘍内 **ImC** の浸潤に重要な役割を果たすこと、腫瘍内 **ImC** マクロファージ画分の消失だけでは腫瘍増殖に影響を与えられないことを報告した。本研究は *in vivo* における **ImC** の生体内動態と腫瘍増殖への役割をはじめて報告し、**ImC** を標的とした新規癌治療戦略に示唆を与えるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。