OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Galectin-3 accelerates M2 macrophage infiltration and angiogenesis in tumors
Author(s)	賈, 維臻
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59791
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【62】

氏名	賈　維臻（ジャ　イシン）(Weizhen Jia)
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　２５８８８　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	Galectin-3 accelerates M2 macrophage infiltration and angiogenesis in tumors （腫瘍においてGalectin-3はM2型マクロファージの浸潤と腫瘍の血管新生を促進する）
論文審査委員	（主査） 教　授　高倉　伸幸 （副査） 教　授　岡田　雅人　　教　授　三木　裕明

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

腫瘍関連マクロファージ（Mϕ）はTAM（tumor-associated macrophage)と呼ばれて、癌の進展や浸潤・転移、血管新生誘導、マトリクス再構築などを制御することが報告されている。近年、Mϕの遊走を制御する分子が多く単離されているが、癌微小環境にMϕの遊走を誘導する分子の詳細はまだ明確ではない。Galectin-3（Gal3）はgalactose binding lectinファミリーの一つであり、単球とMϕの遊走に関わることが示唆されてきている。そこで、Gal3が、癌微小環境においてどのような役割があるか、Gal3ノックアウトマウス（以下 Gal3 KO）を用いて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

癌組織においてGal3が高発現していることが報告されている。そこで、腫瘍微小環境におけるGal3がMϕの浸潤を誘導しているではないかと考え、腫瘍内外のGal3の濃度勾配差を形成するために、Wild Type（以下 WT）とGal3KO担癌マウスモデルを作製した。つまり、Gal3KO担癌マウスモデルにおいては、腫瘍細胞以外ではGal3を産生できないため、腫瘍内外のGal3の濃度勾配差が形成される。解析の結果、WT 担癌マウスと比較して、Gal3KO担癌マウスで著しい腫瘍成長の促進が認められた。

次に、Gal3が腫瘍へのMϕの浸潤を誘導しうるかを検討した。In vivo の解析結果、皮下に腫瘍細胞を移植して14日後、形成された腫瘍を回収し、Mϕのマーカーである F4/80で染色した。Gal3KOの腫瘍に浸潤したMϕの量は顕著に増加していた。そこでIn vitroで、J774細胞（Mϕ）株、あるいは、Gal3KOおよびWTマウス骨髄（BM）から単離されたCD45^{+}CD11b^{+}F4/80^{+}Mϕを用いて、遊走能を解析した。その結果、Gal3をノックダウンしたJ774細胞あるいはGal3KO由来のMϕを用いた際には、Gal3 に対して強い遊走が認められた。

さらに、Gal3KO腫瘍において、増加していたMϕのサブタイプを検討した。Gal3KO腫瘍にはCD11b^{high}F4/80^{high} Mϕの浸潤が増加しており、これら増加したMϕはM2型Mϕのマーカーである MRC1を高発現していた。また、Real time PCRで解析したところ、Gal3KO腫瘍のMϕではその他のM2型Mϕのマーカーである IL10、MCP-1が高発現していた。WTマウス骨髄由来のMRC1^{low}とMRC1^{high} MϕのGal3発現を解析したところ、MRC1^{high} MϕではGal3発現が弱いことが認められ、M2型MϕはGal3の濃度依存的な遊走活性が高いと考えられた。

次に腫瘍へ浸潤するMϕと血管新生との関係を解析した。MRC1と内皮マーカーCD31で２重染色を行うと、Gal3KOの腫瘍では、MRC1陽性Mϕが血管近傍に豊富に存在し、血管密度も高いことが判明した。また、Gal3KO腫瘍では低酸素領域が減少していた。以上からGal3KO腫瘍ではM2型Mϕの浸潤が増加し、これら浸潤したMϕによって、腫瘍血管新生が促進され、腫瘍が増大することが示唆された。また、同所移植の担癌マウスモデルでも同様の解析結果が得られた。

Gal3KOの骨髄Mϕが腫瘍に浸潤しやすいことを証明するために、野生型マウスの骨髄をGal3KOに骨髄移植を行い、担がんマウスモデルを作製したところ、本モデルでは腫瘍増殖の促進がキャンセルされた。Mϕの浸潤状況と血管新生を解析したところ、WTの骨髄を移植したGal3KO担がんマウスモデルではMϕの浸潤促進がキャンセルされ、血管新生の解析ではMRC1陽性のMϕと血管に付随するMRC1陽性のMϕ及び血管の量がWTマウスで形成された腫瘍とほとんど同じになった。そこで、Gal3KOの腫瘍で認められた腫瘍成長の増加や血管新生促進などの表現型は、腫瘍内と骨髄でのGal3の濃度勾配によってMϕの浸潤が誘導されているためであることが明らかになった。

〔総　括(Conclusion)〕

腫瘍細胞から分泌されるGal3がMϕの浸潤を誘導していることが明らかになった。なかでも腫瘍のGal3は、Gal3の発現の低いM2型Mϕの遊走を誘導することが判明した。腫瘍内へと浸潤するM2型Mϕは血管新生を引き起こすことによって腫瘍の成長を促進すると考えられる。以上から、腫瘍におけるGal3は、癌の悪性化を抑制するための標的分子となり得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨

腫瘍関連マクロファージはTAM（tumor-associated macrophage)と呼ばれて、癌の進展や浸潤・転移、血管新生誘導、マトリックス再構築などを制御することが報告されている。近年、マクロファージの遊走を制御する分子が多く単離されているが、癌微小環境にマクロファージの遊走を誘導する分子の詳細はまだ明確ではない。本研究では、単球とマクロファージの遊走に関わるGalectin-3（以下Gal3）という分子に注目し、Gal3ノックアウトマウスを用いて癌微小環境における機能について検討を行った。

その結果、腫瘍細胞から分泌されるGal3がマクロファージの浸潤を誘導していることが明らかになった。なかでも腫瘍のGal3は、Gal3の発現の低いM2型マクロファージの遊走を誘導することが判明した。腫瘍内へと浸潤するM2型マクロファージは血管新生を引き起こすことによって腫瘍の成長を促進すると考えられる。

本研究は、腫瘍におけるGal3の機能研究に対して新たな視野をもたらすものであり、今後の癌治療や癌の悪性化マーカーの研究において、Gal3が標的分子となり得ると期待され、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。