



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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	賈 維 臻 (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 (M ϕ) 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、M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ の浸潤を誘導しているのではないかと考え、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M ϕ の浸潤を誘導しうかを検討した。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、M ϕ のマーカーであるF4/80で染色した。Gal3KOの腫瘍に浸潤したM ϕ の量は顕著に増加していた。そこでIn vitroで、J774細胞 (M ϕ) 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⁺M ϕ 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M ϕ 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M ϕ のサブタイプを検討した。Gal3KO腫瘍にはCD11b^{hi}F4/80^{hi} M ϕ の浸潤が増加しており、これら増加したM ϕ はM2型M ϕ 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M ϕ ではその他のM2型M ϕ 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^{int}とMRC1^{hi} M ϕ のGal3発現を解析したところ、MRC1^{hi} M ϕ ではGal3発現が弱いことが認められ、M2型M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ の浸潤が増加し、これら浸潤したM ϕ 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M ϕ 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。M ϕ 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M ϕ 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M ϕ と血管に付随するMRC1陽性のM ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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。