

研究区分	一般共同研究
研究課題	化学物質誘発性皮膚発がんにおけるケモカインの病態生理学的役割解析
研究代表者	所属・職名・氏名 和歌山県立医科大学法医学教室・講師・石田裕子
研究分担者	所属・職名・氏名 和歌山県立医科大学法医学教室・教授・近藤稔和
受入担当教員	職名・氏名 教授・向田直史
【研究目的】	<p>がんの炎症性微小環境では、慢性炎症により組織の恒常性が失われており、実質細胞に由来する腫瘍細胞と間質細胞とのクロストークにより、がんの発症・進展に関与することが証明されている。本研究では、ケモカイン・ケモカインレセプター遺伝子欠損マウスを用いてがんの微小環境内細胞とケモカインシステムの役割に焦点をあて皮膚がんの発症・進展メカニズムを解析する。さらに、その他のケモカインシステムについて、皮膚がんの発症予防や進展抑制の分子標的となり得るか否かについて明らかにすることが本研究の目的である。</p>
【研究内容・成果】	<p>1) 遺伝子欠損マウス C57BL/6 マウスを遺伝子背景とする CC ケモカインレセプター-5 (CCR5) の遺伝子欠損マウスを用いた。</p> <p>2) 腫瘍形成 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA, 100 μg/200 μl acetone) をマウス背部に塗布後、12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA, 30 μg/200 μl) を 20 週連続塗布して腫瘍形成を誘導し、各マウスで腫瘍形成の状況を比較・検討した。</p> <p>3) 病理組織学および免疫組織化学的検索 背部皮膚を採取し、パラフィン包埋切片を作成後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して、表皮の厚さを計測した。また、CCR5、マクロファージ、および新生血管を免疫組織化学的に検索した。</p> <p>2. 研究成果</p> <p>1) 野生型マウスにおいて TPA 塗布 2 および 10 週間において、皮膚組織における CCR5 の遺伝子発現が、未処理の皮膚組織と比較して有意に上昇していた、さらに、蛍光 2 重染色によりマクロファージに CCR5 の発現が確認された。すなわち、化学物質誘発性皮膚発がんモデルにおいて CCR5 シグナルが関与している可能性が示唆された。</p> <p>2) TPA 塗布 6 週目までは野生型マウスおよび CCR5 遺伝子欠損マウスのいずれにおいても乳頭腫形成は認められなかった。野生型マウスでは約 8 週目から約 40% において肉眼的に乳頭腫形成が観察され、10 週目では 90%、12 週以降では野生型マウスの全例で乳頭腫形成が確認された。一方、CCR5 遺伝子欠損マウスでは、10 週目ではじめて乳頭腫が約 20% 確認され、その後乳頭腫を形成するマウスの割合は増加したが、TPA 塗布 20 週目においても約 20% の CCR5 遺伝子欠損マウスでは乳頭腫形成は認められなかった (図 1)。また、各マウスにおける乳頭腫の数について、TPA 塗布 20 週目に野生型マウスでは平均 10 個程度であったが、CCR5 遺伝子欠損マウスでは平均 3 個程度であった (図 2)。</p> <p>3) 病理組織学的に野生型マウスは表皮肥厚が観察されたが、CCR5 遺伝子欠損マウスでは表皮層の肥厚が有意に減弱していた。さらに、免疫組織化学的検索において、野生型マウスでは F4/80 陽性マクロファージ浸潤が顕著に観察されたが、CCR5 遺伝子欠損マウスでは、有意に減弱していた。さらに、血管新生についても、CCR5 遺伝子欠損マウスでは腫瘍内血管数が有意に少なかった。</p> <p>以上、化学物質誘発性皮膚発がんモデルにおいて、CCR5 を介するシグナルがマクロファージ浸潤を介して発がんに促進的に作用していることが、示唆された。今後は、CCR5 陽性マクロファージ浸潤と血管新生との関係、発がんにおける CCR5 リガンドについて検討をしていく。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>図 1</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>図 2</p> </div> </div>
【成果等】	<p>【主な論文発表】 なし</p> <p>【学会発表】 1. <b>Ishida Y</b>, Kuninaka Y, Nosaka M, Tanaka T, Shinozaki K, Kimura A, <b>Mukaiida N</b>, <b>Kondo T</b>. The absence of CCL3/MIP-1alpha exaggerated CaCl2-induced aortic aneurysm. 第 43 回日本免疫学会学術集会, 京都, 2014.12</p> <p>【その他特筆事項】 なし</p>