

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	前 田 祐 介
主 論 文 題 名				
Myeloid differentiation factor 88 signaling in bone marrow-derived cells promotes gastric tumorigenesis by generation of inflammatory microenvironment (骨髄由来細胞におけるMyd88シグナルが炎症性微小環境の形成を介して胃腫瘍の形成を促進する)				
(内容の要旨)				
<p>COX-2/PGE2経路依存的に形成される炎症性微小環境が、腫瘍形成に促進的な役割を果たす事が知られている。また、自然免疫系のTLRs/MyD88シグナルで惹起される炎症反応も腫瘍形成に重要な役割を果たす事が分かっている。しかし、これら炎症反応の腫瘍形成における関連性については明らかになっていない。そこで、本研究では、Wntシグナルの活性化とCOX-2/PGE2経路に依存的な炎症反応の誘導により胃腫瘍が自然発生するマウスモデル (Ganマウス) を用いて、炎症性微小環境形成並びに腫瘍形成におけるTLRs/MyD88の役割を検討した。</p> <p>GanマウスでMyd88をノックアウトすると (Gan Myd88^{-/-})、COX-2/PGE2の持続的な発現は維持されているにもかかわらず、胃腫瘍の形成が著明に抑制されることが分かった。組織解析を行うと、Gan Myd88^{-/-}では組織内へのマクロファージの浸潤抑制が見られ、また、マクロファージ内におけるNF-κBを介した炎症反応の抑制が認められた。そのため、骨髄由来細胞におけるMyD88シグナルによって引き起こされる炎症反応が腫瘍形成に促進的に作用すると考え、骨髄移植の実験系を用いて骨髄由来細胞のみでMyd88をノックアウトした骨髄キメラマウス (BMT-Gan from Myd88^{-/-}) を作成した。その結果、BMT-Gan from Myd88^{-/-}においても、マクロファージ内におけるNF-κBを介した炎症反応の抑制が認められ、腫瘍の形成が著明に抑制された。骨髄由来細胞におけるMyD88が腫瘍の形成に促進的に作用する炎症反応を誘導することが示唆された。</p> <p>TLR2/CD14は幹細胞性の維持や腫瘍原性に関わると考えられており、Ganマウスの上皮細胞でも発現上昇が認められる。しかし、Gan Myd88^{-/-} とBMT-Gan from Myd88^{-/-}では、Tlr2/Cd14の発現が低下し、組織内における未分化マーカーの発現も低下している事が分かった。また、In vitroの実験系で、活性化マクロファージの培養上清を用いてヒト胃癌細胞株を培養すると、TLR2/CD14の発現が上昇し未分化マーカーであるCD44の発現上昇が認められたが、一方で、Myd88をノックダウンしたマクロファージの培養上清では、TLR2/CD14並びにCD44の発現の上昇は認められなかった。MyD88依存性の炎症反応が、TLR2/CD14の誘導を介して未分化性の維持、腫瘍原性に促進的に作用する事が示唆された。</p> <p>以上より、骨髄由来細胞におけるMyD88がCOX-2/PGE2経路と協調的に作用することで炎症性微小環境を形成し、その炎症反応がTLR2/CD14を介して腫瘍形成を促進する事が示唆された。本研究により、骨髄由来細胞のMyD88阻害は胃癌に対する効果的な治療戦略となり得る事が示された。</p>				