

【目的】 近年、多くの悪性腫瘍で免疫チェックポイント阻害剤の有効性が報告され、免疫療法が日常の癌診療に使用されるようになった。一方、腫瘍関連マクロファージ (TAMs) は、様々な癌種において悪性度に関与しており、これを標的とした治療の有効性が前臨床モデルを用いた研究で報告されているが、一般臨床への応用には未だ至っていない。IL-1 β は主に単球・マクロファージにより産生される。悪性腫瘍においてIL-1 β は腫瘍侵襲性・血管新生の促進や免疫抑制細胞の動員に関与していることが報告されているが、MPM進展におけるIL-1 β の意義・役割は不明である。本研究の目的は、マウスMPM同所性腫瘍モデルを用いて、MPMにおけるIL-1 β の意義を明らかにし、IL-1 β を標的とした、MPMの新たな免疫療法、あるいは既存治療と組み合わせた新規集学的治療を開発することである。本研究によって、IL-1 β のMPM進展における役割が明らかとなり、極めて予後不良なMPMの予後改善につながることを期待される。

【方法】 本研究では、前臨床マウスMPM同所性腫瘍モデルとして、Balb/cマウスにAB12 (Balb/cマウスにアスベストを暴露させて作製した中皮腫細胞株) を胸腔内投与した同種同所性腫瘍マウスモデルを使用した。

1. 同所性中皮腫マウスモデルの作製: Balb/cマウスに 0.5×10^6 cells/200 μ lのAB12を右胸腔内投与し、腫瘍生着・生存を観察した。2. 腫瘍内免疫微小環境の解析: 同所性中皮腫マウスモデルの、腫瘍投与前・投与後3、7、10、14日目の胸水 (あるいは胸腔内洗浄液) を回収し、マクロファージ、Tリンパ球 (CD3、CD4、CD8、regulatory T cell) など各種免疫細胞の動態をFlow cytometryにて解析した。3. 腫瘍内微小環境のIL-1 β 濃度の測定: 同所性中皮腫マウスモデルの、腫瘍投与後10日目の胸水を回収し、ELISAでIL-1 β 濃度を測定した。

【結果】 1. 同所性中皮腫マウスモデルの作製: 本方法で作製した同所性中皮腫マウスモデルは、ヒト中皮腫と同様に、胸腔内にびまん性に腫瘍を認めた。しかし、生存期間中央値は約55日であり、これまでの先行研究と比較して長く、細胞培養・腫瘍投与などの条件を検討し、これまでの先行研究に近いエンドポイントとなるモデルを作製した。2. 腫瘍内免疫微小環境の解析: 腫瘍進展に伴って、胸水中に、マクロファージ、CD8陽性Tリンパ球、制御性T細胞が増加していた。特に、マクロファージに関しては、2つの胸腔内マクロファージのsubset (F4/80^{low} Small pleural macrophages (SPM) と F4/80^{high} Large pleural macrophages (LPM)) があることがわかった。F4/80^{low} SPMは、腫瘍進展の早期に著しく増加し、腫瘍進展に伴ってM2マクロファージ (腫瘍免疫抑制性、すなわち腫瘍増殖に促進的に作用する) のマーカーであるCD206の発現が高くなった。3. 腫瘍内微小環境のIL-1 β 濃度の測定: ELISAで胸水中のIL-1 β 濃度を測定したが、測定不能であった。原因として、胸水量が少なく希釈したうえでELISAを行ったためと考え、現在条件設定などを行っているところである。

本研究計画の概略

