

## 研究成果報告書の概要

|  |                                      |        |       |
|--|--------------------------------------|--------|-------|
| 講座等名   | 解剖学第二講座                              | 事業推進者名 | 杉本 哲夫 |
| 所属部門   | 神経部門                                 |        |       |
| 分担研究課題   | 脳腫瘍進展過程のミクログリアサブタイプ解析                |        |       |
| キーワード  | 腫瘍関連微小環境、P4E8 単一細胞由来クローン、ミクログリアサブタイプ |        |       |
| 講座内の本プロジェクト参加研究者数  | 5 名                                  |        |       |
| <p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）</p> <p>中野洋輔、助教、mRNA 検出、データ解析<br/>         山下雄司、大学院生、immunostaining、イメージング<br/>         丸山正人、講師、immunoblotting、イメージング、データ解析<br/>         加瀬政彦、講師、mRNA 検出<br/>         杉本哲夫、教授、構想、総括</p>  |                                      |        |       |
| <p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）</p> <p>脳に発生するグリオーマ（神経膠腫）は、投薬や外科的治療で腫瘍を除去しても高頻度で再発し、予後が非常に悪い。近年、グリオーマが、周辺のマクロファージあるいはミクログリアを炎症性の M1 型から抗炎症性の M2 型に分極化させることで、腫瘍の増殖に有利な微小環境（腫瘍関連マクロファージ/ミクログリア（TAM））を作り出すことが知られている。しかしながら、腫瘍形成過程における分極化の時期や、分極化が腫瘍進展に及ぼす影響の詳細については、未だに明らかにされていない。今回、マウス脳において、TAM を形成するミクログリアの形態がグリオーマ内外で大きく異なることを見出し、ミクログリアの分極化に焦点をあて実験を行った。当研究室では、これまでに、ヒトグリオーマ由来細胞株 U87MG 細胞からスフェア培養法を用いて、腫瘍形成能の高い単一細胞由来クローン（P4E8）を樹立している。そこで、P4E8 を成体ヌードマウスの脳内に投与後 5、10、15 日目の脳切片を作製し、M1 型（Iba1、CD86）及び M2 型マーカー（CX3CR1、CD206）陽性細胞の局在や細胞数を免疫染色法により解析した。その結果、経日的に CD86 陽性細胞は減少し、CD206 陽性細胞は増加した。15 日目においては腫瘍内に多数の CD206 陽性細胞が観察されたが、形態は M1 型の特徴であるアメーバ型を示した。以上より、TAM を形成するミクログリアは、グリオーマの進展に伴い、M2 型マーカーを発現するが形態は M1 型であるサブタイプに分極化することが示唆された。本研究は機能と形態上の型別を異にするサブタイプが存在することを明示しているため、今後ミクログリア分極化における新しい概念を構築する必要がある。</p> |                                      |        |       |