

## 審査の結果の要旨

氏名 大森 啓介

腫瘍微小環境は腫瘍の増殖や転移に重要な役割を果たしており、主な構成細胞として、がん血管を構成する血管内皮細胞や免疫細胞が挙げられる。がん細胞は内皮細胞に働きかけて血管新生を誘導して酸素や栄養を補給するとともに、自らの生存に有利な免疫抑制性の細胞を遊走させることで宿主からの攻撃を回避する。原発巣で増殖したがんはやがて血管やリンパ管を介して遠隔臓器へと転移し、そこで新たに微小環境を形成する。

プロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) は主要な炎症メディエーターであるプロスタグランジン類の一つであり、リポカリン型 (L-) あるいは造血器型 (H-) プロスタグランジン D 合成酵素 (PGDS) により産生される。産生された PGD<sub>2</sub> は DP と CRTH2 の二種類の受容体を介して、睡眠やアレルギーといった生体反応を制御する。当研究室では近年、この PGD<sub>2</sub> が種々の炎症性疾患マウスモデルにおいて強力な炎症抑制作用を持つことを明らかにしているが、同じく炎症が深く関与する腫瘍微小環境における PGD<sub>2</sub> の作用について、その詳細は不明である。

そこで本研究は PGD<sub>2</sub> ががんの微小環境に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### 1) L-PGDS 由来の PGD<sub>2</sub> ががんの増殖に与える影響の検討

マウスの皮下に移植した B16 メラノーマから血管内皮細胞を単離し、その遺伝子発現パターンを網羅的に解析したところ、L-PGDS の発現量が正常な血管内皮細胞と比較して顕著に増加していることが分かった。メラノーマにおける L-PGDS の局在を免疫蛍光染色により観察したところ、L-PGDS は血管内皮特異的に存在していた。

L-PGDS ががんの増殖に与える影響について検討した。L-PGDS 遺伝子欠損 (L-PGDS<sup>-/-</sup>) マウスや内皮特異的 L-PGDS 欠損マウスにメラノーマを移植したところ、その増殖は野生型 (WT) マウスと比べて速かった。がん血管に着目して解析を行ったところ、L-PGDS<sup>-/-</sup> マウスでは、WT マウスと比較してがん内部の血管内皮細胞数が増加し、血管新生が亢進していた。また L-PGDS<sup>-/-</sup> マウスでは血漿成分であるフィブリノーゲンの血管外への漏出が増加しており、血管透過性も亢進していた。

以上の結果より、L-PGDS はがん細胞由来の炎症性サイトカインによって血管

内皮細胞で発現誘導され、PGD<sub>2</sub>を産生して血管透過性や血管新生を抑制し、無秩序に増殖し続けるがんのブレーキとなっていることが明らかとなった。

## 2) PGD<sub>2</sub>ががんの転移に与える影響の検討

メラノーマを静脈投与することで転移モデルマウスを作成し、肺におけるメラノーマのコロニー数を定量することで転移能を評価した。野生型マウスと比較して、H-PGDS<sup>-/-</sup>マウスでは肺のコロニー数が有意に抑制されていた一方、L-PGDS<sup>-/-</sup>マウスではコロニー数に有意な差は見られなかった。肺組織の免疫蛍光染色の結果、H-PGDSは肺の上皮及び内皮細胞に存在していた。各受容体欠損マウスにおける転移コロニーを測定したところ、野生型マウスと比較して、DP受容体欠損 (DP<sup>-/-</sup>) マウスのコロニー数は有意に変化しなかったものの、CRTH2受容体欠損 (CRTH2<sup>-/-</sup>) マウスのコロニー数は有意に減少した。血球細胞のみCRTH2を欠損したマウスでも同様にコロニー数の減少が見られ、血球細胞のCRTH2が転移に寄与していることが明らかとなった。

PGD<sub>2</sub>が転移に与える影響について、その詳細なメカニズムを検討するために、H-PGDS<sup>-/-</sup>とCRTH2<sup>-/-</sup>マウスの肺位における遺伝子発現や肺へと浸潤する血球数の変化を観察した。両欠損マウスにおいて、がん細胞のアポトーシスを誘導するinterferon gamma (IFN $\gamma$ )の発現上昇と、それを産生するTh1細胞増加が見られた。

以上の結果より、H-PGDS由来のPGD<sub>2</sub>はCRTH2受容体を介して、IFN $\gamma$ を産生するTh1細胞の浸潤を抑制することで、がんの転移を促進していることが明らかとなった。

以上の結果より、PGD<sub>2</sub>は血管のDP受容体に作用してがんの増殖を抑制する一方、血球のCRTH2受容体に作用して転移は促進することが分かった。本研究は腫瘍微小環境におけるPGD<sub>2</sub>の役割を明らかにした点、PGD<sub>2</sub>が微小環境に応じてその働きを変えらるということを示した点において新規性があり、PGD<sub>2</sub>を利用したがんの新たな治療戦略を提示するものであると考えます。これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位論文として価値あるものと認めた。