

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 松 山 竜 三

主論文 1 編

Tumor inoculation site affects the development of cancer cachexia and muscle wasting.
International Journal of Cancer 137(11):2558-65, 2015

審 査 結 果 の 要 旨

がん悪液質の表現型や重症度は、がん種によって、また、同じがん種であっても患者ごとに異なる。これには、腫瘍微小環境における腫瘍と宿主の相互作用が血漿サイトカインおよびプロテオームに影響し、それによりがん悪液質の表現型や重症度に差を生ずる可能性が考えられる。

申請者は、マウス大腸癌モデルを用いて、がん移植部位の差異が、血漿サイトカインおよび TGF- β スーパーファミリーである Activin A, Myostatin に及ぼす影響、さらに悪液質の表現型や重症度、特に骨格筋、心筋重量に及ぼす影響について評価した。マウスを対照群、皮下腫瘍群、腹腔内腫瘍群の3群に分け、3群を経時的に体重と摂餌量、皮下腫瘍群においては腫瘍径を計測し、14日目に解剖した。解剖時に精巣周囲脂肪組織、腓腹筋、心臓、血漿を採取し、血漿中 Activin A, Myostatin を ELISA で、23種のサイトカインをマルチプレックス分析システム(Bio-Rad Laboratories)で、腓腹筋および心筋における Atrogin-1, MuRF-1 の発現は RNA 抽出後に Real-time PCR で測定した。結果は、担がん群が摂取後 10 日目から体重、摂餌量が低下し、腹腔内腫瘍群の体重は、皮下腫瘍群よりも有意に減少していた。精巣周囲脂肪組織の重量、および腓腹筋重量は、担がん群で対照群より有意に減少し、更に腹腔内腫瘍群では皮下腫瘍群に比較し有意に減少していた。心筋重量については、腹腔内腫瘍群でのみ対照群および皮下腫瘍群と比較して有意な減少がみられた。血漿サイトカインについては、担がん群で、対照群と比べて IL-6 および TNF- α は増加していたが、IL-5 は対照群に比べて有意に低下していた。皮下腫瘍群での IL-10, IL-12 (P40) および KC レベルは、他の2群に比べて高値であった。腹腔内腫瘍群における eotaxin のレベルは、皮下腫瘍群より有意に高値であった。G-CSF は、腹腔内腫瘍群において有意に高値であった。Activin A は担がん群で対照群よりも高値であり、特に皮下腫瘍群で有意に高い値であった。Myostatin は、皮下腫瘍群においてわずかに高い傾向であったが各群間に有意差は認めなかった。骨格筋におけるユビキチンリガーゼ (Atrogin-1 および MuRF-1) の発現については、対照群と比較して担がん群において両遺伝子とも有意に高発現であった。腹腔内腫瘍群におけるこれらの遺伝子発現は、皮下腫瘍群よりも高い傾向であったが、有意差は認めなかった。心筋においては、Atrogin-1 および MuRF-1 の遺伝子発現は、腹腔内腫瘍群で顕著に増加しており、皮下腫瘍群に比べて有意に高値であった。

以上の結果から、腫瘍移植部位の差違が、循環サイトカインに影響を与え、それらは筋肉内のユビキチン-プロテアソーム経路を介して骨格筋や心筋萎縮に影響する可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、がん悪液質の機序を解明するためには、腫瘍微小環境における腫瘍細胞と宿主細胞との相互作用が悪液質形成にどのように影響するかを理解することが重要であり、がん悪液質の機序の解明および治療法開発の上で、医学上価値ある研究と認める。

平成 27 年 12 月 17 日

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊦

審査委員 教授 高 山 浩 一 ㊦

審査委員 教授 加 藤 則 人 ㊦