



OK-432+fibrinogen+thrombin塞栓療法による宿主  
免疫賦活作用に関する検討  
-OK-432+fibrin存在下でマクロファージ遊走・活性化  
に注目して-

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 哲 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000151">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000151</a>

## 論文内容要旨

しめい 氏名	さとう 佐藤 哲
学位論文題名	OK-432+fibrinogen+thrombin による塞栓療法における宿主免疫賦活作用に関する検討 —OK-432+fibrin 存在下でマクロファージ遊走・活性化に注目して—
<p><b>【背景】</b> 肝細胞癌 (HCC) 切除後の成績向上のためには、補助療法の開発が必要である。我々は切除可能 HCC に対し、OK-432・fibrinogen・lipiodol を用いた術前動脈免疫塞栓療法 (TIE) を実施し、術後 3 年無再発生存率の有意な改善と腫瘍周囲環境の変化 (腫瘍内の樹状細胞・細胞障害性 T 細胞の増加と抑制性 T 細胞の減少) を報告し、再発予防と免疫の関連性について報告したが、その機序は明らかではない。</p> <p><b>【目的】</b> 自然免疫に関与するマクロファージ (Mφ) に着目し、TIE の臨床標本、門脈塞栓 (PE) rat モデルおよび培養細胞を用いて、fibrinogen+OK-432 の免疫系に与える影響を解析することを目的とした。</p> <p><b>【方法】</b> ①術前 TIE 後に肝切除術を施行した 13 症例の背景因子および組織所見 (HE、化学免疫染色 (CD68 (全 Mφ)、CD163 (M2 Mφ)、CD8)) を、手術単独群 13 症例と比較した。②Rat 肝片葉 PE モデルで、塞栓物質の違いによる組織変化 (HE、fibrin、CD68、CD163) を観察した。塞栓物質は Lipiodol (L 群)、Lipiodol+OK-432 (LO 群)、Lipiodol+fibrinogen (LF 群)、Lipiodol+fibrinogen+OK-432 (LFO 群) の 4 種類を使用し、PE 後 1、3、7 日に肝臓を摘出した (各群 n=3)。③Fibrin gel を用いた Mφ 遊走能評価を行った。2 種類の Fibrin gel (OK-432 有/無) を作成し、2 日間培養後、J774 (mouse Mφ cell line) の gel 内への遊走を共焦点顕微鏡で比較した。</p> <p><b>【結果】</b> ①TIE 群の術後 3 年無再発生存率は有意に良好であった (p=0.034)。TIE 群では、腫瘍内に壊死像・多核巨細胞が出現し、CD68 陽性細胞が有意に多く存在し (p&lt;0.01)、腫瘍内・腫瘍周囲肝組織中で CD8 陽性細胞の集積が有意に多かった (p&lt;0.01、p=0.035)。②Rat PE モデルでは、4 群とも塞栓薬の広範な肝組織障害を認め、LF 群・LFO 群では組織障害が day7 まで持続した。肝障害部位への CD68 陽性細胞集積数は、day7 で LFO 群が他群と比較して有意に多いが (p&lt;0.05)、CD163 陽性細胞数の増加を認めなかった。③Fibrin gel 中に OK-432 を含むことで J774 の gel 内侵入細胞数が有意に増加した。</p> <p><b>【結語】</b> 本研究では、fibrinogen と OK-432 の局所投与が、組織障害を遷延し Mφ を持続的に活性化し、免疫環境を Th1 にシフトすることが示唆された。Fibrinogen と OK-432 を免疫抑制状態にある腫瘍周囲環境に腫瘍局所に投与することは、腫瘍周囲免疫環境に変化をきたし、腫瘍に対する免疫誘導を期待しうるものであると考える。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

## 学位論文審査結果報告書

平成 27 年 12 月 17 日

大学院医学研究科様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

### 審査結果要旨

氏名 佐藤 哲

学位論文題名 OK-432+fibrinogen 塞栓療法による宿主免疫賦活作用に関する検討  
—OK-432+fibrinogen 存在下でマクロファージ遊走・活性化に注目して—

肝細胞癌に対する OK-432・fibrinogen・lipiodol を用いた術前の動脈免疫塞栓療法(TIE)は、これまでの当該科における臨床検討にて術後 3 年の再発抑制効果が高いことが示されている。その機序を解明するために、本研究では M1、M2 マクロファージ (M $\phi$ ) に注目し、TIE 臨床標本、門脈塞栓モデルラットおよびマクロファージ cell line (J774) を用いた遊走・活性化能の解析がなされた。術前 TIE 後に肝切除術を施行した 13 症例の背景因子および組織所見(HE、化学免疫染色(CD68(全 M $\phi$ )、CD163(M2 M $\phi$ )、CD8))における手術単独群 13 症例との比較では、TIE 群では腫瘍内に壊死像・多核巨細胞が出現し、CD68 陽性細胞が有意に多く存在し(p<0.01)、腫瘍内・腫瘍周囲肝組織中の CD8 陽性細胞の集積が有意に多く認められた (p<0.01、p=0.035)。門脈塞栓モデルラットの検討では、塞栓薬の広範で持続的な肝組織障害を認め、肝障害部位への CD68 陽性細胞集積数は、Lipiodol+fibrinogen+OK-432 群で有意に多く認められた。また、培養細胞の検討では、fibrin gel 中に OK-432 を含むことで J774 の gel 内侵入細胞数が有意に増加することを観察した。これらの結果から、fibrinogen と OK-432 を腫瘍局所に投与することで、組織障害の遷延と M $\phi$  を持続的に活性化し、免疫環境を Th1 にシフトすることが示唆され、免疫抑制状態にある腫瘍微小環境を変化させ、腫瘍に対する免疫誘導を期待しうるものであると考察している。これら知見は、新規性があり学位に値するものと判断する。

論文審査委員 主査 大平弘正  
副査 添田 周  
副査 八島 玲