




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	瀧本 裕美
論文担当者	主査 黒田 悦史 
	副査 廣野 誠子 
	副査 新崎 信一郎 
学位論文名	Itraconazole Repolarizes Tumor-associated Macrophages
	and Suppresses Cervical Cancer Cell Growth
	イトラコナゾールは M2 型腫瘍関連マクロファージを M1 型に再分極し
	癌細胞増殖を抑える
論文審査の結果の要旨	
<p>抗真菌剤であるイトラコナゾール（ITZ）は多様な癌腫の患者において抗腫瘍効果を示すことが報告されている。ITZ の作用機序を明らかにする目的で ITZ 投与前後の子宮頸がん患者の組織マイクロアレイ解析を行ったところ腫瘍関連マクロファージ（TAM）が関係するパスウェイが認められたことから、本研究ではこの癌種横断的抗腫瘍効果について TAM の関与について検討した。</p> <p>ヒト単球白血病細胞株（THP-1）を phorbol myristate acetate によりマクロファージに誘導した。さらに LPS および IFN-γ 存在下で誘導することで抗腫瘍型 M1 マクロファージを、IL-4 および IL-13 存在下で誘導することで組織修復型 M2 マクロファージを誘導した。M2 マクロファージを ITZ にて 24 時間処理したところ抗腫瘍型である M1 様の形態に変化し、M2 マクロファージが発現する CD163 の発現は減少した。またプロテオミクス解析により TNF 関連タンパク質の発現上昇が認められ、M1 マクロファージ様の表現形への変化が認められた。マクロファージによる抗腫瘍効果の評価として in vitro における CaSki 細胞（子宮頸がん細胞株）の増殖率および生存率を指標にした評価を行った。M2 マクロファージと CaSki 細胞の共培養により CaSki 細胞の増殖は促進されたが、ITZ で処理した M2 マクロファージとの共培養あるいは ITZ で処理した M2 マクロファージの培養上清の添加により、CaSki 細胞の増殖が有意に抑制された。</p> <p>以上の結果から、ITZ は腫瘍の微小環境で誘導された M2 マクロファージを抗腫瘍型である M1 マクロファージに再分極させることで、液性因子を介して子宮頸がん細胞の増殖を抑制することが明らかとなった。このように本研究は子宮頸がんにおける ITZ の有効性とその作用機序を明らかにした臨床的意義が高い研究であり、将来性も高い研究でもあることから学位論文に値すると判断した。</p>	