CTL1、CTL2 ともにバンドの検出を認めた。さらに免疫染色では CTL1 は細胞膜に、CTL2 は細胞内に発現しているのを確認した。

以上の結果より CTL1 は細胞外からのコリン取り込みに関与しており、CTL2 はミトコンドリアにおけるコリンの酸化（ベタインに変化）に CTL2 が関与しているのではないかと考えられる。また、既存薬物の細胞増殖とコリン取り込みについても検討し報告する。

P3-51.

IL-27 による M1 型マクロファージへの分化増殖と動員を介した抗腫瘍効果の増強

（大学院博士課程 2 年医学総合研究所　免疫制御部門）
○千葉祐規乃
（医学総合研究所　免疫制御部門）
溝口　　出、角田　　廉、徐　　明利
樋口　　要、善本　隆之

我々は、これまでに IL-6/IL-12 サイトカイン IL-27 が、腫瘍の性質により複数の作用機序により強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきた。また、最近 IL-27 が、造血幹細胞に直接作用し分化増殖や動員を介し感染防御免疫を増強することも明らかになりつつある。そこで、本研究では、IL-27 の抗腫瘍効果の新たな作用機序として、IL-27 の造血幹細胞への作用を介した抗腫瘍免疫反応の制御について検討を行った。

まず、マウスメラノーマ B16F10 細胞に IL-27 を強制発現させた B16F10-IL-27 では、*in vivo* における腫瘍増殖が有意に抑制されるが、この時腫瘍内に浸潤した $CD11b^+$ 細胞数は、コントロールの B16F10-vector より多いことを見出した。通常、担癌マウスのミエロイド系細胞は、免疫抑制性細胞であることがよく知られている。そこで、それぞれの担癌マウスより $CD11b^+$ 細胞を精製し、in vitro での T 細胞増殖の抑制活性を比較すると、B16F10-IL-27 を植えたマウス由来の $CD11b^+$ 細胞は、免疫抑制活性が殆ど見られなかった。次に、それぞれの精製した $CD11b^+$ 細胞を B16F10 親株と混ぜてマウスに植えると、B16F10-IL-27 担癌マウス由来の $CD11b^+$ 細胞は B16F10 親株の増殖を強く抑制することがわかった。そこで、Real-Time RT-PCR で mRNA 発現を調べると、B16F10-IL-27 担癌マウス由来の $CD11b^+$ 細胞は、iNOS や IL-12p40 発現が増強された M1 型マクロファージであった。また、B16F10-IL-27 担癌マウスの骨髄では、$Lineage^-Sca\text{-}1^+c\text{-}Kit^+$（LSK）分画が顕著に増加し、さらに、*in vitro* で骨髄細胞から M1/M2 型マクロファージに分化誘導する系に IL-27 を加えると、M1 型マクロファージへの分化が増強されることも見出した。

以上より、IL-27 の抗腫瘍効果の新しい作用機序として、骨髄中の造血幹細胞の分化増殖を増強し、抗腫瘍活性を有する M1 型マクロファージを腫瘍内に動員することにより抗腫瘍効果を発揮する機構を明らかにした。

P3-52.

がん微小環境を制御する新たな機構の解明 ―細胞外小胞エクソソームを介した骨髄腫細胞-骨髄内間質細胞間相互作用―

（先端分子探索寄附講座）
○梅津　知宏
（血液内科学）
吉澤成一郎、大屋敷一馬
（医学総合研究所　分子腫瘍研究部門）
東　　剣虹、大屋敷純子

【背景と目的】 当研究室において独自に開発した培養モデル系を用い、腫瘍細胞から放出された細胞外小胞エクソソームが「がん微小環境」を整えるために周囲の血管内皮細胞や間質細胞に影響を及ぼすことを明らかにしてきた。本研究では、エクソソームによる情報伝達機構に注目して腫瘍細胞とその微小環境での相互作用メカニズムを解明し、エクソソームの生理機能を利用したがん治療法の開発に結びつけていく。

【方法】 骨髄内微小環境モデル系を構築するため、骨髄腫由来細胞株（RPMI8226, U266, KMS-11）を低酸素（1% O_2）インキュベーター内で 6 ヶ月以上継代培養して低酸素耐性を有する亜株（RPMI8226-HR, U266-HR, KMS-11-HR）を樹立した。得られた低酸素耐性株の培養上清からエクソソームを抽出し、ナノ粒子トラッキング解析（NTA）、exosomal miRNA のプロファイリングを行い、骨髄腫細胞由