

# Summary

## リンパ節洞マクロファージを標的とした天然化合物の抗腫瘍作用の評価

藤原章雄、穴見俊樹、白石大偉輔、入來豊久、菰原義弘

熊本大学大学院生命科学研究部

### 【目的】

近年、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）はがん治療を革命的に変えたことは周知の事実である。しかしながら、ICI においても有効性を示す患者に限られているため、併用療法を含む新しい治療戦略の確立が望まれている。ICI で治療された患者において、浸潤する CD8 陽性細胞性 T リンパ球（CTL）の豊富さは高い奏効率と関連していることがよく知られています。所属リンパ節（DLN）は、がん免疫サイクルの初期段階を担う重要な臓器として知られており、特に、リンパ節の周辺に位置する髄膜下および髄質洞のマクロファージはがん抗原の捕捉に参与している。CD169（Sialoadhesin、Siglec-1）はマクロファージに発現する分子で、細胞間接着に機能することが知られている。また、リンパ節内の CD169 陽性マクロファージの数は、腫瘍組織に浸潤する CD8 陽性リンパ球の数およびがん患者の良好な予後と相関することが報告されている。ゆえに、本研究では天然化合物であるナリンジンの CD169 陽性マクロファージの活性化を介した抗腫瘍作用を評価することを目的とする。

### 【方法】

近年、ナリンジンがヒト単球由来マクロファージにおいて CD169 発現を誘導する天然化合物であることを同定したため、本研究ではナリンジンがリンパ節の CD169 陽性マクロファージを誘導することで腫瘍進行を抑制するかどうかを、腫瘍移植マウスモデル（膀胱がん細胞株 MB49 および肺がん細胞株 LLC 移植モデル）を用いて評価した。

### 【結果と考察】

ナリンジンの投与によりリンパ節の CD169 発現が誘導され、膀胱がん細胞株 MB49 および肺がん細胞株 LLC を移植したマウスの腫瘍重量が顕著に減少した。さらに、腫瘍組織に浸潤する CD8 陽性リンパ球の数も対照群（非投与群）に比べて顕著に増加した。一方、ナリンジンの投与はヌードマウスおよび CD169-DTR マウスの腫瘍進行には影響を及ぼさなかったため、ナリンジンは CD169 陽性マクロファージとリンパ球の細胞間相互作用を調節することによって腫瘍進展を抑制することが明らかとなった。ゆえに、ナリンジンはリンパ節の CD169 陽性マクロファージを活性化することで抗腫瘍作用を発揮することを明らかにした。