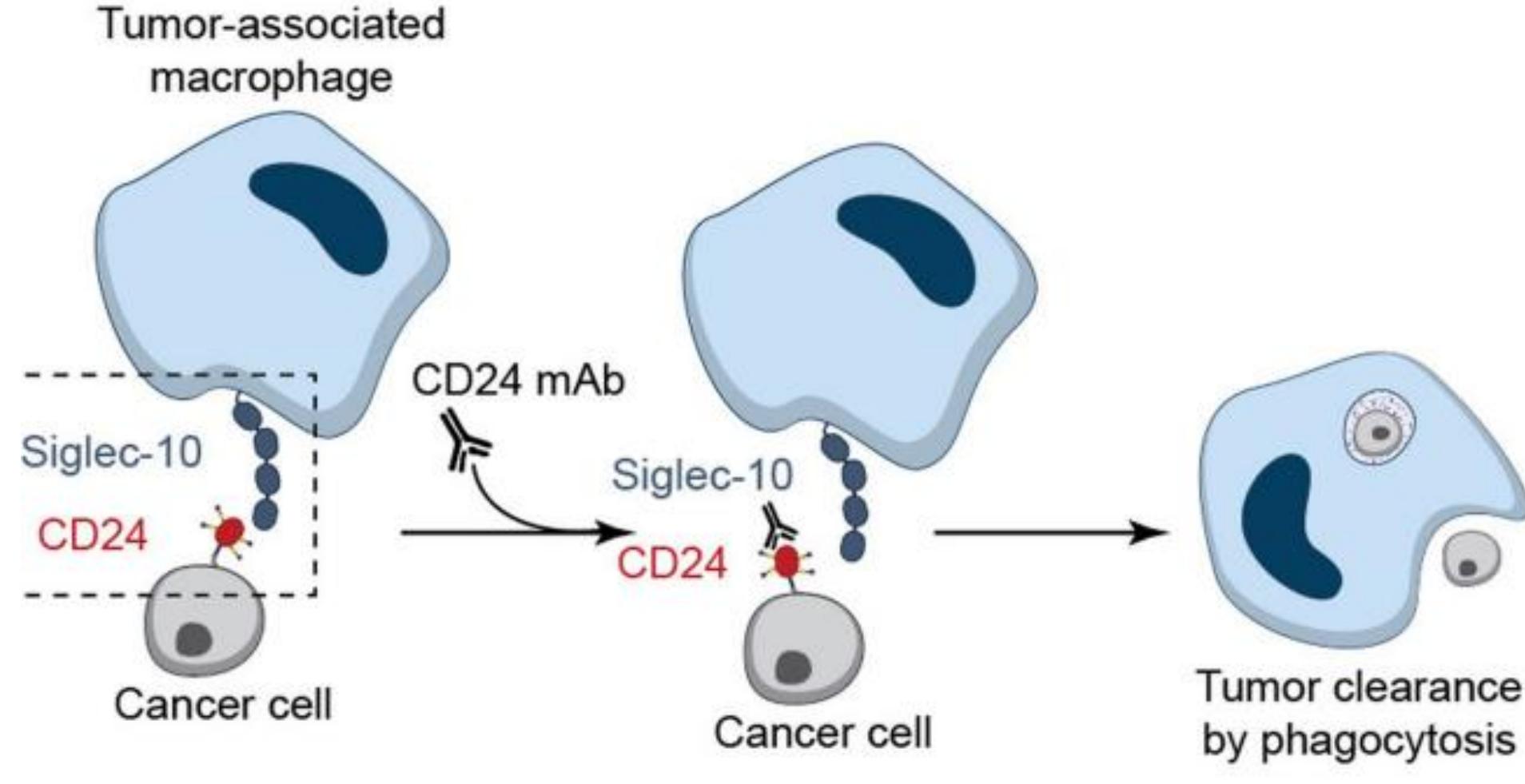


癌細胞におけるCD24を介した貪食回避作用に対する人参養栄湯の効果

Background & Aim

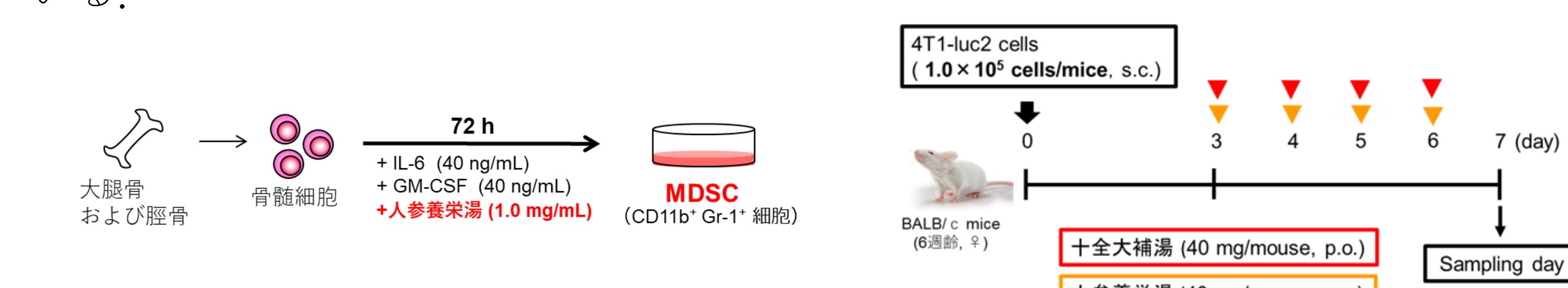
免疫チェックポイント阻害薬をはじめとしたがん免疫療法の台頭は、がん治療戦略の新たな柱として注目を集めている。T細胞に発現するCTLA-4やPD-1、がん細胞に発現するPD-L1に対するモノクローナル抗体が、これまで有効な治療法のないがんに対して用いられるようになってきた。これらはがん細胞がT細胞への免疫寛容を誘導するものを阻害することでがん免疫を賦活化させるものである。近年、がん免疫療法において、マクロファージによるがん細胞の貪食が着目されるようになってきた。マクロファージの貪食に対しても、がん細胞はCD24を発現されることで、マクロファージ表面のシアル酸結合免疫グロブリン様レクチンであるsiglec-10を介した「"Don't eat me" signal」を伝達することでマクロファージの貪食から逃れることができると報告されている(Barkal et al. *Nature* 2019)。このことからCD24/siglec-10経路が、新たながん治療への応用されることが期待されている。



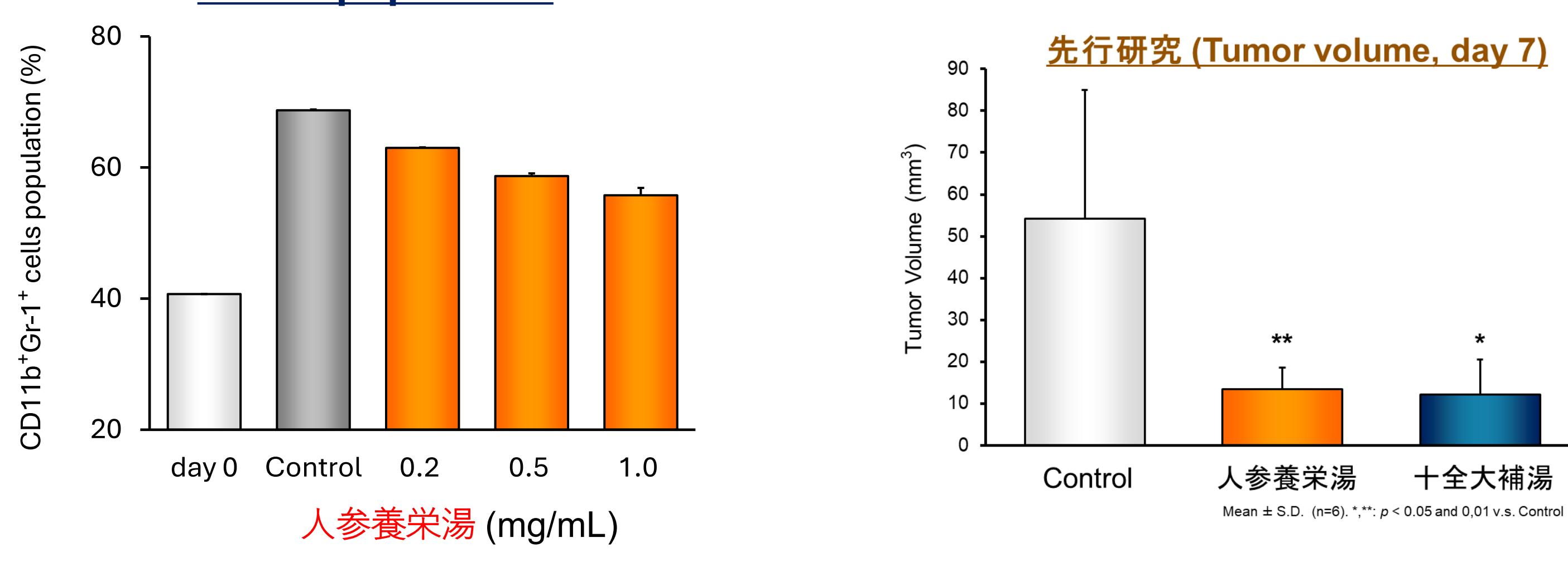
Barkal et al. *Nature* 2019 より引用

CD24/siglec-10経路の概略

一方で、漢方方剤の中でも補剤の一種に分類される人参養栄湯は、抗がん剤治療に伴う体力低下の改善等を目的としてがんの補助療法として用いられてきている。さらに、当研究室では、がん免疫を負に制御する骨髓由来免疫抑制細胞(Myeloid-Derived Suppressor Cell)の分化抑制作用を持つことを明らかにしてきている。



MDSC population

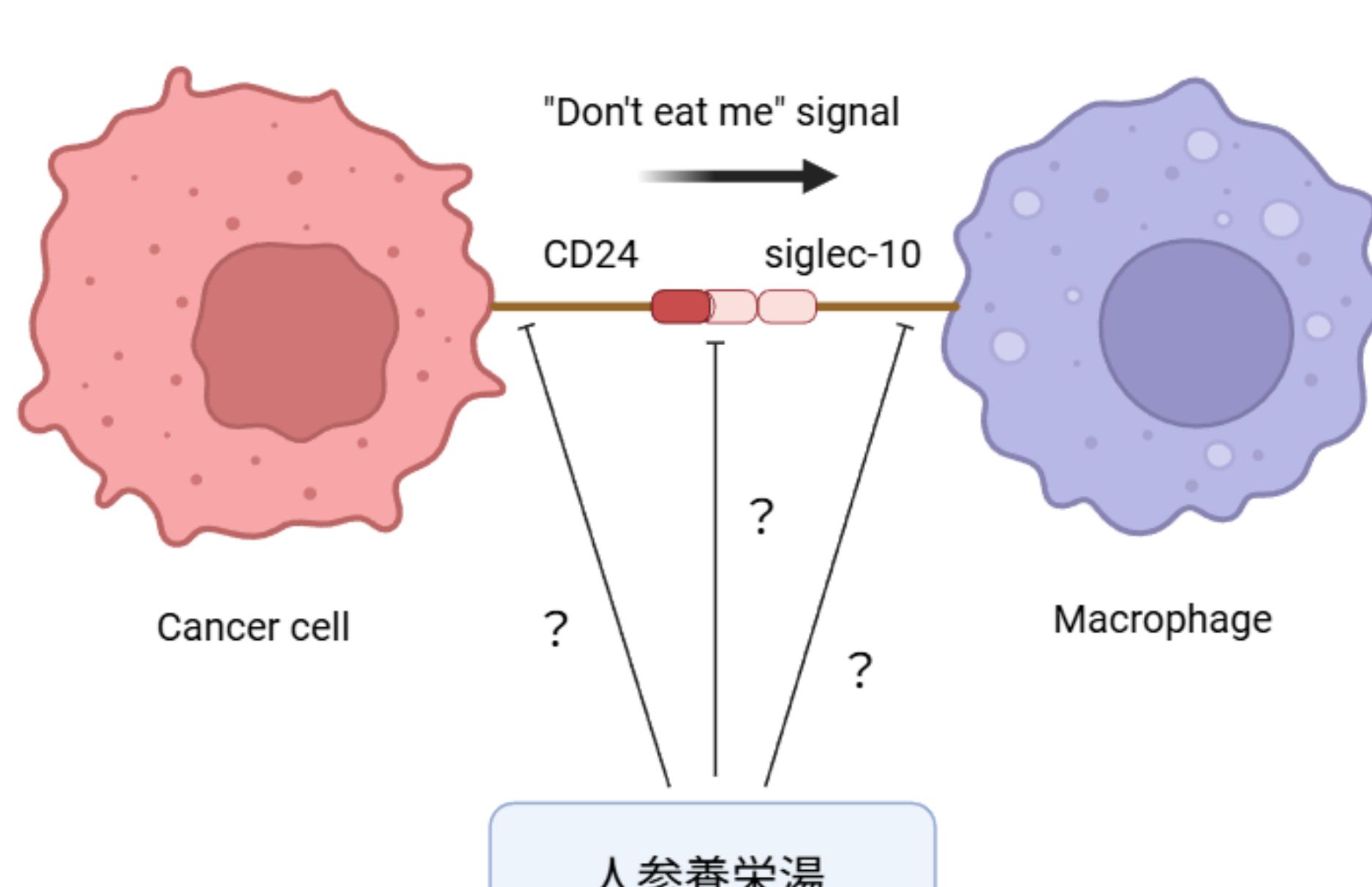


人参養栄湯はMDSC分化抑制作用により抗がん作用を示した。

また、漢方薬をはじめとした天然物にはレクチン受容体への作用が報告されており、siglec-10への影響も予測される。以上のことより本研究では、

マクロファージのがん細胞貪食活性に対する人参養栄湯および生薬の作用を評価すること

目的とした。

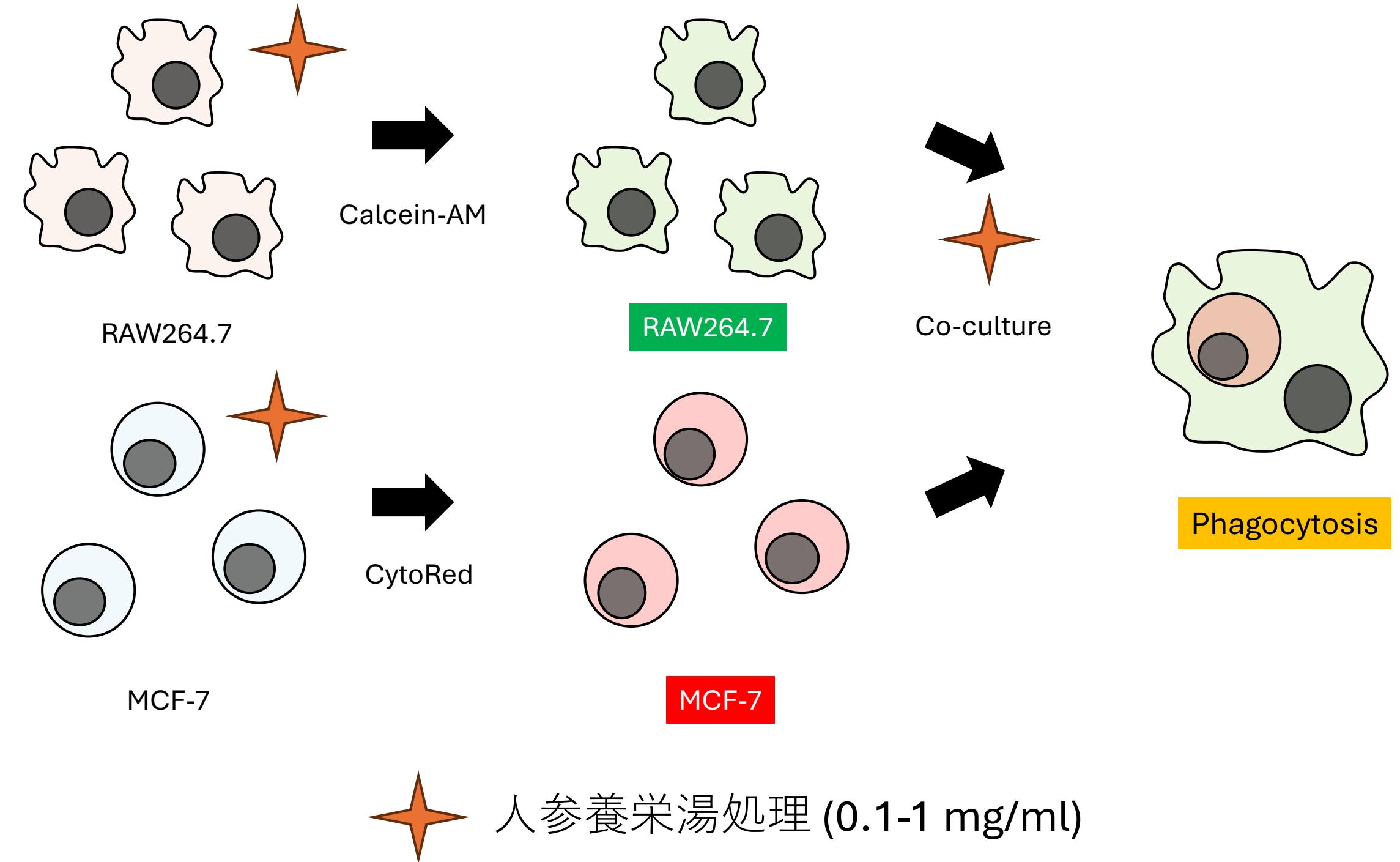


Plan

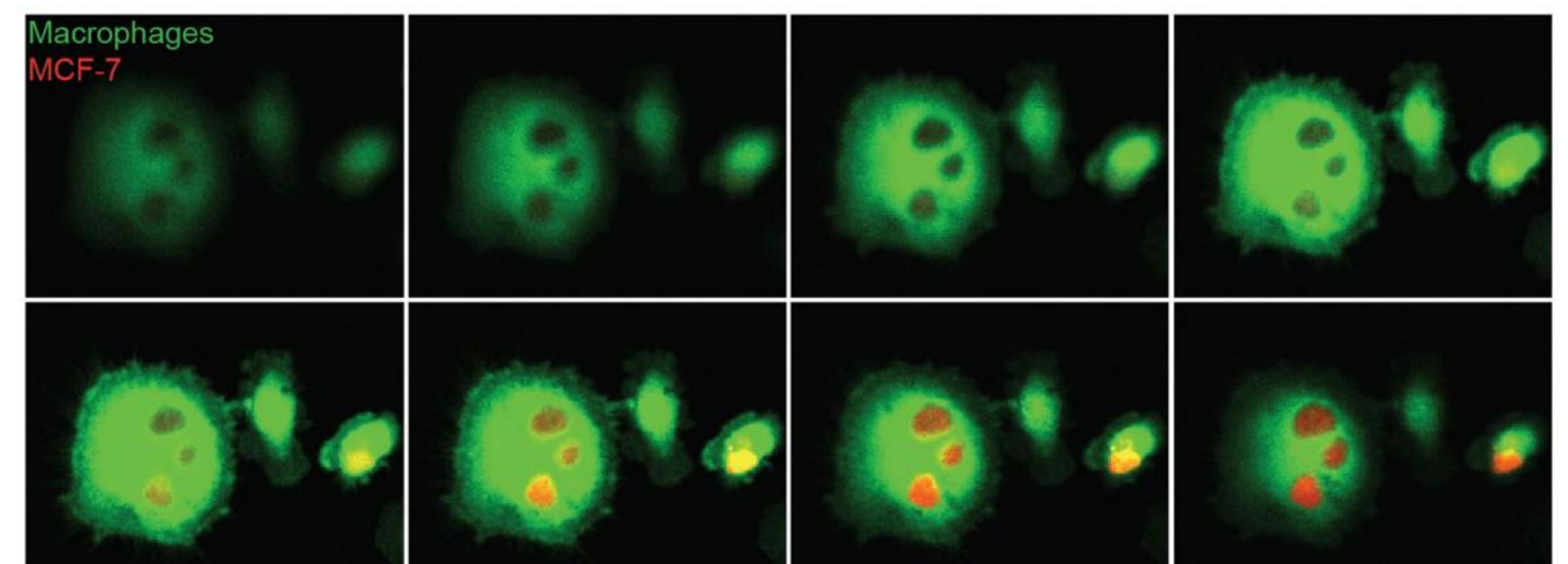
① 蛍光顕微鏡を用いたマクロファージのがん細胞貪食の評価

貪食させるがん細胞としてヒト乳がん細胞MCF7細胞およびマクロファージモデルとしてマウスマクロファージ様細胞RAW264.7細胞を用いた。それぞれを蛍光試薬でラベルした後に、一定時間共培養することで貪食を生じさせた後に蛍光顕微鏡を用いて評価する。

人参養栄湯は、それぞれの細胞に前処理もしくは共培養時に処理を行う。



※結果イメージ



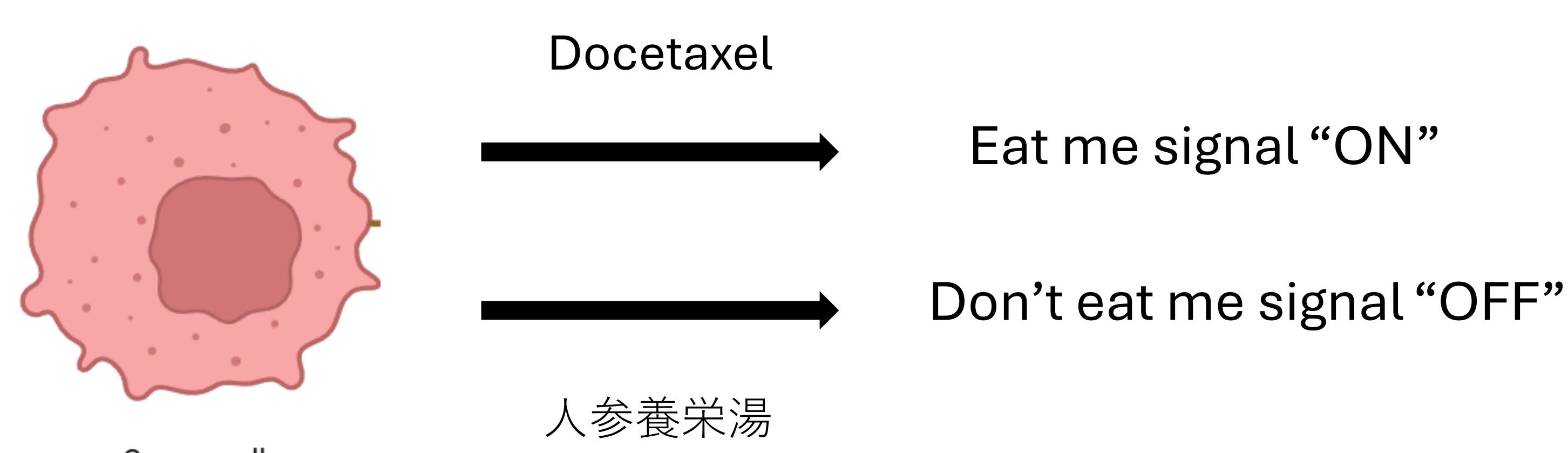
Barkal et al. *Nature* 2019 より引用

本評価系に関しては人参養栄湯だけでなく、他の薬物に関しても応用が可能であるため、評価系の構築が完了した際には、和漢医薬学総合研究所が保有している242種の和漢薬ライブラリーを用いた探索研究に応募する予定である。

② 殺細胞性抗がん剤と人参養栄湯の併用効果検討

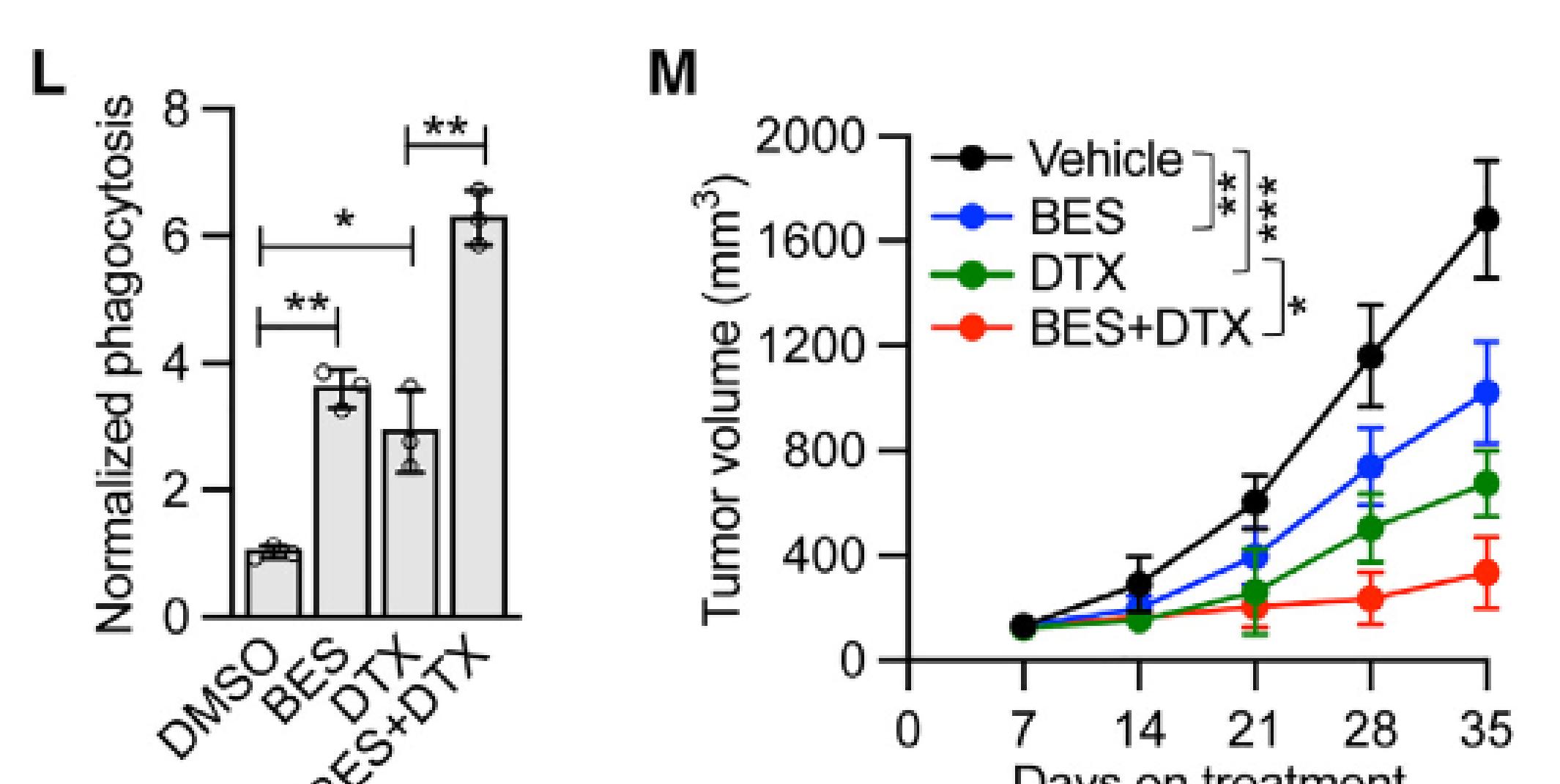
既報を参考に、マウスの皮下移植モデルを用いて、人参養栄湯と殺細胞性の化学療法薬であるDocetaxelを併用することで、相乗効果がみられるかを調べる。

本研究で着目しているCD24/siglec-10経路によるDon't eat me signalの阻害およびアポトーシス刺激によるフォスファチジルセリンの露出によるEat me signalの促進が生じることによって効率的にマクロファージによるがん細胞の貪食が引き起こり、抗腫瘍効果の増大が見込まれる。



人参養栄湯とDocetaxelの併用による貪食活性亢進メカニズムの概略

※結果イメージ



DTX: Docetaxel

BES: CD24の細胞表面への発現を阻害する

Mishra et al. *Cell Rep.* 2024 より引用