

22H-pm07S

バルプロ酸が骨髄由来免疫抑制細胞の生体内動態や免疫抑制能に与える影響の解析

○謝 智奇¹, 吾郷 由希夫¹, 岡田 直貴¹, 立花 雅史^{1,2} (¹阪大院薬, ²阪大 MEIセ)

【背景・目的】骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) は抗がん免疫系細胞を抑制することでがんを増悪化させることが知られており、次世代がん免疫療法の標的細胞として注目を集めている。我々はこれまでに、HDAC 阻害剤であるバルプロ酸 (VPA) により *in vitro* にて分化誘導した MDSC の免疫抑制能が減弱することを明らかにしている (*J Pharmacol Sci*, 2018)。このことから、VPA は「がん細胞の細胞死のみならず、MDSC の機能阻害により抗がん免疫系を再活性化可能」というアイデアを実現可能な治療薬だと考えられる。そこで本研究では、MDSC の生体内動態や機能に与える VPA の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】担がんモデルマウスに VPA を投与し、抗腫瘍効果を検証した。また、VPA 投与により MDSC の二つのサブセット (単球様 MDSC と好中球様 MDSC) への影響を解析した。

【結果・考察】VPA 投与によって腫瘍内免疫細胞が再活性化されることを見出し、B16-F10 がん進展の阻害や担がんマウスの生存期間の延長を見出した。さらに、VPA 投与により、好中球様 MDSC の免疫抑制機能が減弱しており、腫瘍における単球様 MDSC が減少していた。この減少は CCR2 発現低下によりがん組織への移行阻害によるものと考えられた。以上のことから、VPA によって好中球様 MDSC の免疫抑制機能と単球様 MDSC のがん組織へ移行性が減弱することで、抗がん免疫細胞が再活性化され、腫瘍進展が阻害されることが示された。本研究は未だ開発されていない MDSC をターゲットにした新規がん免疫チェックポイント阻害剤の開発に繋がると考えられる。