

# 22H-pm09

## パルミチン酸による骨髄系細胞分化制御とがん退縮効果

○立花 雅史<sup>1,2</sup>, 森川 直祐<sup>1</sup>, 合田 寛<sup>1</sup>, 富田 恭子<sup>1</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup>, 小檜山 康司<sup>3,4</sup>, 石井 健<sup>3,4</sup>, 審良 静男<sup>4,5</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,3</sup>(<sup>1</sup>阪大院薬, <sup>2</sup>阪大 MEI セ, <sup>3</sup>医薬健栄研, <sup>4</sup>免疫フロンティア研究セ, <sup>5</sup>阪大微研)

【目的】 担がん生体では異常な造血系細胞分化が誘発され、健常個体では存在しない細胞が誘導されてくる。中でも骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC: Myeloid-derived suppressor cells) は、抗がん免疫系細胞に対して抑制的に働くことでがんの増悪化を引き起こす。さらに、免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体に治療抵抗性を示す患者では、MDSC がより増加していることが報告されており、MDSC は免疫チェックポイント阻害療法に対する治療抵抗性の原因とも言われている。したがって、より有効な治療効果を得るためには、MDSC の除去や機能阻害が重要であると考えられるが、その分化・増殖制御機構は未だに不明な点が多い。また近年、がん微小環境における代謝の変容が報告され、がんの進展を制御する様々な栄養素やその代謝産物の重要性に注目が集まっている。そこで本研究では、パルミチン酸 (PA: Palmitic acid) が骨髄系細胞分化に与える影響を明らかにし、次世代がん治療法の開発に繋げることにした。【方法】 マウス骨髄細胞を GM-CSF 存在下で 4 日間培養することで *in vitro* MDSC を得ることができる。本分化誘導系に種々の脂肪酸を添加し、MDSC 分化能について評価した。また、PA の作用メカニズムを解明するために、各種阻害剤やノックアウトマウスを用いた検討も行った。さらに、担がんマウスに PA を多く含む飼料を摂食させ、経時的に腫瘍径を測定した。【結果・考察】 飽和脂肪酸である PA のみが MDSC の分化を阻害し、樹状細胞 (DC) を増加させ、そのメカニズムを明らかにした。さらに、PA 過剰摂取による有意ながん進展阻害が認められた。本研究によって、PA が DC への分化を促進し、抗がん免疫系を活性化する可能性を明らかにした。以上より、担がん生体での PA は骨髄系細胞の分化を正常化することで抗がん作用を発揮すると考えられた。