

人参養栄湯による腫瘍免疫活性化作用と骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC)



座長 上園 保仁 先生

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座
特任教授/鹿児島大学 客員教授

演者 磯濱 洋一郎 先生

東京理科大学 薬学部
応用薬理学研究室 教授



フレイルへの介入における人参養栄湯

人参養栄湯を中心とする補剤は免疫機能を亢進することが知られており、特に人参養栄湯、十全大補湯は担がん状態でマクロファージ及びT細胞の機能を高め、腫瘍免疫を活性化することで腫瘍の成長を抑制することが示されている¹⁾。

近年、免疫抑制に関わる新たな細胞としてMDSC (myeloid-derived suppressor cells: 骨髄由来免疫抑制細胞) が注目されている。

がん細胞は骨髄に作用して骨髄細胞からMDSCを分化させる。MDSCはがん組織へ遊走し、がんの微小環境下で活性化され、Arg-1やiNOSなどの免疫抑制因子を産生し、その結果、免疫担当細胞が抑制されてしまう。これが、がんが成長するためのメカニズムの一つであることが指摘されている(図1)。そこでわれわれは、人参養栄湯がMDSCを抑制するのではないかと考え、検討を進めている。

①MDSCの分化誘導に対する作用

C57BL/6系雄性マウスの大腿骨および脛骨から骨髄細胞を単離し、がん由来の分化誘導因子(IL-6、GM-CSF)の存在下に72時間以上培養することでMDSCへと分化・誘導した(図2)。人参養栄湯を添加して培養したところ、

用量依存的に有意なMDSCの分化抑制を確認した。

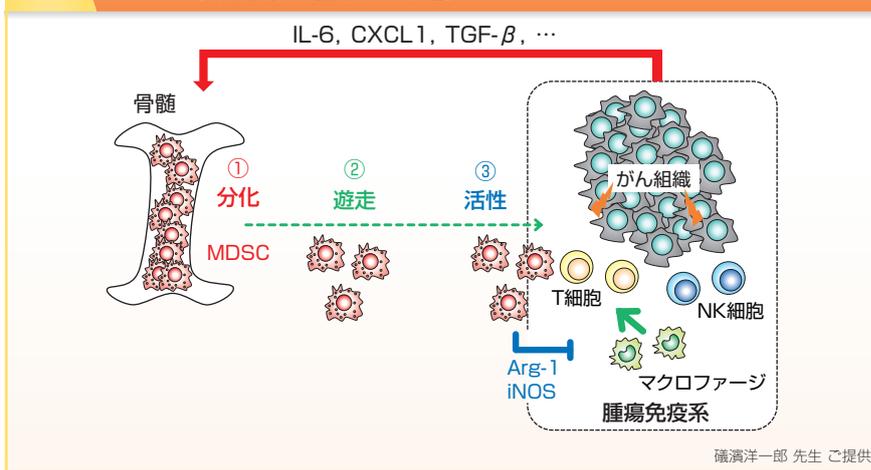
さらに、人参養栄湯の共存下に培養したMDSCのT細胞増殖抑制作用について検討したところ、その抑制効果が有意に減弱された。この作用のメカニズムについては、分化誘導を起こすIL-6やGM-CSFの下流のシグナルであるSTAT3を抑制している可能性がある。

②MDSCの遊走に対する作用

MDSCの遊走のプロセスに対する作用について、Transwell assayを施行したところ(図3)、MDSCの遊走活性を人参養栄湯は有意に抑制することを確認した。

人参養栄湯によるMDSCの遊走抑制作用には用量依存性があり、分化抑制効果と同程度の用量で効果を発揮しているが、がん細胞のconditioned mediumで高まった遊走

図1 MDSC (骨髄由来免疫抑制細胞)



活性を完全に抑制していた。そのメカニズムについては、STAT3、PI3Kの関与を示唆する結果が得られている。

さらに、人參養榮湯はMDSCにダイレクトに作用している可能性を考え、遊走を亢進するケモカインのreceptor側に対する影響の有無を、代表的なreceptorであるCCL2 receptor (CCR2)とCXCL1 receptor (CXCR2)について検討したところ、人參養榮湯は特にCCR2の発現レベルを有意に抑制した。

人參養榮湯のMDSC遊走抑制については、がん細胞の遊走活性そのものを抑制するとともにケモカインに対する感受性を低下させる作用を有する可能性が示唆されている。

③MDSCの活性に対する作用

がんの微小環境に至ったMDSCの活性化の段階に対する人參養榮湯の影響を検討した(図4)。

MDSCを骨髓細胞から培養して分化誘導させ、さらに分化誘導してでき上がったMDSCに乳がん細胞の培養上清を添加することで、がん微小環境に到達したMDSCの状態を反映するという実験を行った。乳がん細胞のconditioned mediumの添加で発現した免疫抑制因子(Arginase-1 mRNA, iNOS mRNA)に対し、人參養榮湯はiNOS mRNAには影響はなかったもののArginase-1 mRNAの発現を抑制した。

がん微小環境は低酸素になることが知られている。そこで、MDSCを低酸素の環境下に晒したところ、Arginase-1 mRNAとiNOS mRNAの発現は明らかに増加するが、人參養榮湯の添加によってArginase-1 mRNAの発現を有意に抑制した。iNOS mRNAに対しては影響がなかったことから、Arginase-1 mRNAに対して選択的なメカニズムが関係している可能性が考えられた。

まとめ - 人參養榮湯はMDSCを多段階で抑制している

現在までの検討から、人參養榮湯はMDSCを多段階的に抑制している可能性が考えられた。しかし、われわれの検討結果は定性的であり、今後の課題は多い。人參養榮湯によるMDSC遊走抑制作用のがん種選択性、人參養榮湯によるMDSC遊走抑制作用の*in vivo*での効果検証、さらには責任生薬の同定などが挙げられる。これらの課題を明確にすることで、人參養榮湯を腫瘍治療の補助療法として用いるうえでの合理性につながると考えている。

図3 MDSC遊走活性の評価法

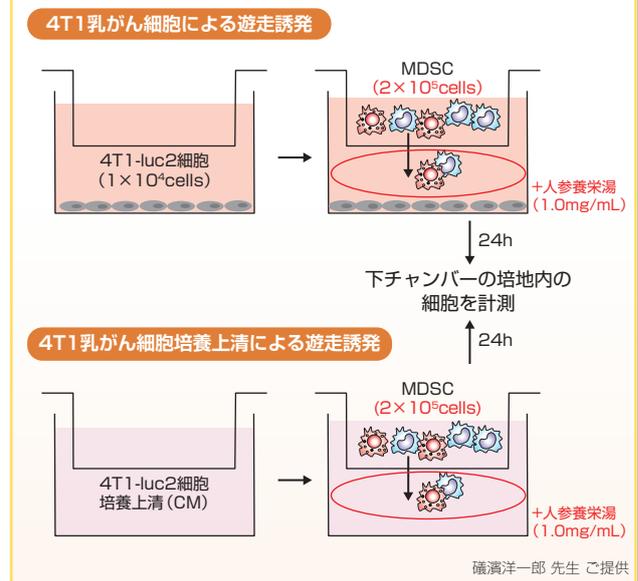
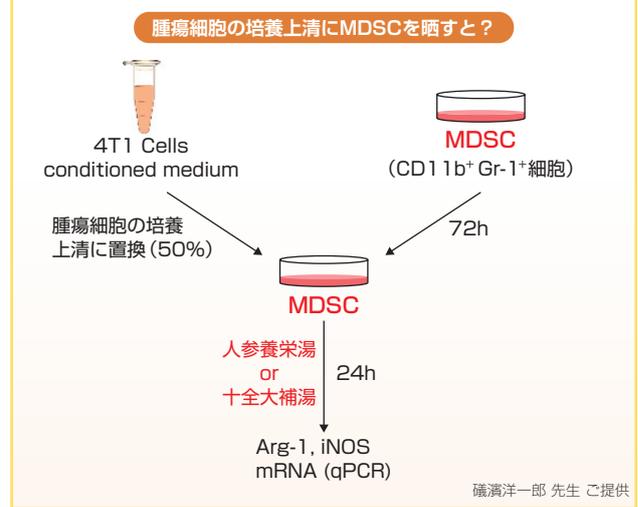


図4 MDSC分化培養方法



【参考文献】

1) Ohnishi Y, et al.: Jpn J Cancer Res 89: 206-213, 1998

