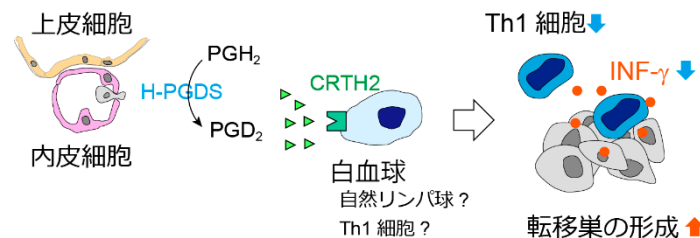


【目的】 局所で発生したがんは、全身に転移して様々な臓器の機能不全を引き起こす。しかし、転移のメカニズムは未だに不明な点が多く、有効な治療法も存在しない。プロスタグランジン D₂ (PGD₂) は細胞膜のリン脂質に由来するアラキドン酸が酵素による代謝を受けてできる生理活性脂質の一つである。我々は、PGD₂の合成酵素のノックアウト (KO) マウスではがんの転移が抑制されることを発見したが、その詳細はよくわかっていなかった。そこで、本研究ではその機構を詳細に解明するとともに、転移の治療における PGD₂シグナルの阻害薬の有用性を検討することを目的とした。

【方法】 マウスのメラノーマ細胞株である B16 細胞を、PGD₂合成酵素や受容体の KO マウスに尾静脈投与し、14 日後に肺にできたコロニー数を計測することで転移を評価した。また、B16 の尾静脈投与 1、3 日後の肺を回収し、免疫細胞の構成をフローサイトメトリーで、サイトカインの mRNA 発現を qRT-PCR によって測定した。

【結果】 B16 細胞を PGD₂の合成酵素である *hematopoietic PGD synthase (H-PGDS)* 遺伝子 KO マウスに尾静脈投与すると、野生型マウスと比べて転移巣の数が減少した。免疫染色によって H-PGDS はがんを移植したマウスの肺の上皮細胞や血管内皮細胞に発現していることがわかった。また、PGD₂の受容体である *chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells (CRTH2)* 受容体遺伝子の KO マウスにおいて、H-PGDS KO マウスと同程度の肺転移の減少が見られた。別のがん細胞株 (Lewis lung carcinoma) を用いた実験でも、H-PGDS KO マウスは転移抑制を示した。次に、野生型マウスに放射線を照射した後に CRTH2 KO マウスの骨髄を移入して、野生型マウスの骨髄を CRTH2KO の骨髄に置換した。このマウスでは B16 の肺転移が抑制されたため、骨髄に由来する免疫細胞に発現している CRTH2 受容体が肺転移を促進することがわかった。B16 投与 1 日後の肺における免疫細胞をフローサイトメトリーで確認したところ、H-PGDSKO および CRTH2 KO マウスの肺では野生型と比べて CD8 陽性 T 細胞の割合が顕著に増加していることがわかった。これらのマウスの肺では、抗がん活性を示すサイトカインである INF γ の発現が増加していることも qRT-PCR によって確認した。INF γ の中和抗体の処置は野生型マウスの肺転移に影響を与えなかったが、CRTH2 KO マウスで見られた肺転移の抑制を解除した。最後に、H-PGDS の阻害薬である HQL-79 や、CRTH2 受容体の阻害薬であるラマトロバンの投与は野生型マウスにおける B16 の肺転移を顕著に抑制した。本研究によって、上皮細胞や内皮細胞の H-PGDS によって産生された PGD₂は、骨髄由来の細胞の CRTH2 受容体を刺激し、CD8 陽性 T 細胞と INF γ の減少を引き起こすことでがんの肺転移を促進することが明らかになった。また、H-PGDS や CRTH2 受容体の阻害薬の処置によって転移が抑制されることも分かった。

PGD₂の転移抑制機構



PGD₂ は抗がん免疫を抑制することで転移を促進する