

〈8〉 卵巣ガン治療への応用を目指したマクロファージ活性化制御作用を有する天然物由来低分子化合物の既知抗ガン剤との併用効果の検討

Study on the combination effect of low molecular natural compounds regulating macrophage activation with anticancer drug for ovary cancer therapy

熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学分野 藤原 章雄

マクロファージは正常ヒト腹腔内に常在し、腹腔内における免疫機能の中心的役割を担っている。マクロファージは、その活性化状態によって、抗腫瘍活性を示す M1 マクロファージと腫瘍増殖を促進する M2 マクロファージに大別されるが、その分化は腹腔内環境に影響を受けることが報告されている。多量の腹水貯留と腹腔内播種をきたす進行卵巣癌においては、腹水中でマクロファージが増加していることが知られており、そのマクロファージは主に M2 タイプであり増殖因子を分泌することでガンの進展に関わっていることが知られている。我々はこれまでに、保有する天然物由来低分子化合物ライブラリーの中から ONA が *in vitro* において STAT3 の活性化を阻害することでマクロファージの M2 分化を抑制し、卵巣癌細胞の増殖を抑制することを明らかにした。そこで、本研究ではマウス腫瘍モデルにおける ONA の抗腫瘍効果について検討した。方法としては、マウス卵巣癌細胞 MOV を卵巣もしくは皮下に移植したマウス卵巣癌モデルならびに皮下腫瘍モデルを作成し、ONA 単独および cisplatin (CDDP) との併用効果を腫瘍重量の比較により評価した。その結果、卵巣癌モデルにおいて ONA 経口投与は腫瘍重量を有意に低下させた。さらに、皮下腫瘍モデルでは、ONA および CDDP 単独では効果が認められない投与量にて両者を併用すると腫瘍重量は有意に低下した。また、腫瘍組織中の pSTAT3 陽性細胞数は ONA 投与により有意に減少した。以上より、ONA は癌細胞とマクロファージが共存するマウス生体内においても抗腫瘍効果を示したことから、ONA と既知抗癌剤の併用は卵巣癌に対する新しい治療手段のひとつになりうると考えられた。