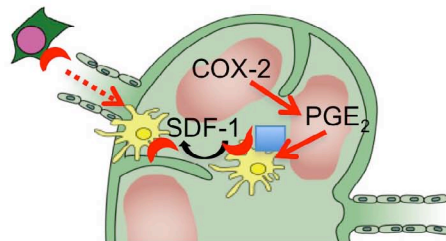


がんのリンパ節転移は重要な予後決定因子であり、リンパ管はがんの進展に関わる重要なルートの一つである。血行性転移の分子機構や血管新生による増強メカニズムについては解明されつつあるが、リンパ節転移に関してはその分子メカニズムの解明や治療標的の特定が遅れている。多くの腫瘍細胞が転移前段階 (premetastatic phase) において何らかの分子機構により、特定の器官により転移しやすい傾向があることが広く知られており、この転移を助長する状況 (premetastatic niche) を形成することで転移を促進することが血行性転移の過程で報告されている。我々は肺がんの所属リンパ節転移モデルを作製し、肺がんリンパ節転移における premetastatic niche の形成の有無を検討し、niche 形成における COX および PGs の役割を解明した。原発巣の増殖に伴い、所属リンパ節でごく早期から COX-2 が誘導され、COX-2 依存性に産生された PGE₂ が EP3 を刺激することによりケモカインである stromal cell derived factor (SDF) -1 の発現増大が subcapsular region で生じ premetastatic niche を形成すること、さらに、COX-2 陽性の SDF-1 産生は樹状細胞であり、EP3 依存性に TGF- β を産生することで regulatory T cell (Tregs) を動員することによって免疫寛容が生じ、腫瘍転移を増強させることが証明できた。

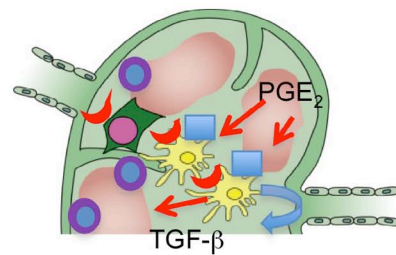
リンパ節転移における COX-2 および PGE₂-EP3 シグナリング、
SDF-1、樹状細胞および Regulatory T Cells の役割

(A) COX-2 由来の PGE₂ シグナルにより転移前段階で転移好発部位に樹状細胞が動員され、同樹状細胞が SDF-1 を分泌することで premetastatic niche を形成する。(B) さらに樹状細胞は由来の PGE₂ シグナルによって TGF- β を産生することにより regulatory T cells を動員し、免疫寛容を生じる。(C) COX-2 由来の PGE₂ シグナルはリンパ節内リンパ管新生を促し、さらに遠隔への器官への転移を生じさせる。

A. COX-2/EP3 dependent premetastatic niche formation



B. Tregs recruitment regulated by COX-2/EP3 and SDF-1



C. EP3 dependent lymphangiogenesis and further metastasis

