

**【目的】** がんの遠隔転移は、がん患者の予後を規定する最も重要な要素の一つであり、転移のメカニズムの解明とその制御法の開発は、がん治療における最重要課題である。がん転移の成立には、EMT などのがん細胞そのものの性質の変化に加えて、転移先の組織において、がん細胞の生着および増殖を可能にする局所の環境が整備されることが必要と考えられている。この環境は前転移ニッチ (premetastatic niche) と呼ばれ、免疫細胞や線維芽細胞等により形成される。これまでの研究により、この前転移ニッチの形成は炎症によって促進されることが明らかになっている。さらに、この炎症に伴う前転移ニッチ形成促進は、骨髄由来細胞、特に単球・マクロファージ系の細胞が重要な役割を担うことが報告されている。しかし、この炎症に伴う前転移ニッチ形成の鍵となる単球・マクロファージ系細胞の詳細は未解明であり、このことが、前転移ニッチ形成機構解明の大きな障壁となっている。本研究では、この前転移ニッチの形成における  $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球の関与を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** がんの遠隔転移の評価には、B16 メラノーマ細胞株を用いた炎症誘発性血行性肺転移モデルを使用した。Ym1 発現細胞可視化マウスとして、Ym1-Venus マウスを用いた。また、Ym1 陽性細胞を選択的に消去する目的で Ym1-DTR マウスを用いた。炎症誘導には、LPS などの Toll-like receptor のリガンドを用いた。また、がん原発巣の治療として、外科切除あるいは放射線照射を行った。

**【結果】** 本研究で我々は、 $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球が、炎症に伴う前転移ニッチの形成に重要な役割を担っていることを明らかにした。種々の TLR 刺激による炎症誘発性血行性肺転移モデルを用いた検討により、LPS 投与による炎症誘導により肺に前転移ニッチが形成され、がんの肺転移が促進されることが明らかとなった。Ym1 発現細胞可視化マウス (Ym1-Venus マウス) を用いた検討により、LPS 投与後に多数の  $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球が増産されること、および、 $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球を選択的に消去したマウス (Ym1-DTR マウス) では、この炎症に伴うがんの肺転移が著明に減少することが明らかとなった。さらに、LPS を投与したマウスの骨髄から  $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球を分取し、これを健常マウスに移入するだけで、肺に前転移ニッチが形成され、転移促進がみられることが分かった。これらの知見より、 $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球が、炎症により誘導される前転移ニッチ形成に必要な細胞であり、がん転移促進の鍵となる細胞であると結論づけた。さらに、がん原発巣に対する外科治療や放射線治療に伴う炎症によっても、 $Ym1^+Ly6C^+$  制御性単球の増加、および、肺転移促進が見られたことから、がん治療を契機としたがんの転移促進にも本細胞が関与している可能性が示された。

炎症に伴うがん転移促進機構

