

## 樹状細胞の遊走抑制を新規創薬標的とした免疫抑制薬の漢方薬成分からの探索研究

富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野

門脇 真、張 玥、山本 武

### 【背景】

樹状細胞 (dendritic cell; DC) は強力な抗原提示能とサイトカイン分泌能を持ち、適切なタイミングで適切な感染部位やリンパ節へ遊走することにより自然免疫応答と獲得免疫応答を制御し、免疫応答の司令塔として恒常性維持や生体防御に重要な役割を果たしている。従って、DC が「適切な場所」に遊走することによって初めて、免疫制御機能を発揮することが可能となる。DC は通常型樹状細胞 (cDC) と形質細胞様樹状細胞 (pDC) の 2 種類に大別されている。近年、炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎とクローン病の患者において、腸管粘膜層に分布する pDC が過剰に増加していることが報告された。しかし、腸管粘膜免疫系での免疫応答における pDC の役割は未だ解明されていない。そこで、本研究では pDC の遊走に着目し、pDC の遊走を制御する薬剤を漢方薬の構成生薬に含有される化合物から探索し、その化合物の炎症性腸疾患モデルに対する治療効果を検討した。

### 【方法】

BALB/c マウスの大腿骨及び脛骨より骨髓細胞を採取し、pDC 及び cDC に分化誘導した。そして、細胞動態測定装置 (EZ-TAXIScan) を用いて、ケモカインによる遊走能に対する各化合物の作用を検討した。さらに、Blab/c を用いてマウスでデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘起炎症性腸疾患モデルを作製し、探索した化合物の治療効果を検討した。

### 【結果】

漢方薬の構成生薬の成分に由来する 80 種類の化合物を用いて pDC の遊走に対する効果を検討した。Astragaloside-IV (As-IV)、Berberine (Ber)、Curcumin (Cur)、Isofraxidin (Iso) 及び Oxymatrine (Oxy) は、遊走した pDC の細胞数を有意に減少させた。次に、これらの化合物を用いて cDC の遊走に対する効果を検討した。Ber、Cur、Iso は遊走した cDC の細胞数を減少させたが、As-IV と Oxy は cDC の遊走には影響を与えなかった。そこで、DSS 誘起炎症性腸疾患モデルに対する pDC 特異的遊走阻害薬である As-IV (50 mg/kg/day i.p.) と Oxy (100 mg/kg/day i.p.) の効果を検討した。As-IV 投与群では、未治療群と比較して体重の減少が有意に抑制され、腸管の短縮、腸炎の症状も有意に抑制された。また、Oxy 投与群でも、未治療群と比較して体重の減少が抑制され、腸炎の症状が抑制された。

### 【結論】

pDC は炎症性腸疾患の発症および病態形成に関与し、pDC の遊走抑制は炎症性腸疾患の新規治療標的となる可能性を示唆した。