

Identification of effective CCR2 inhibitors for cancer therapy using humanized mice

杉山, 成明

<https://hdl.handle.net/2324/7182371>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名： 杉山 成明

論文名： Identification of effective CCR2 inhibitors for cancer therapy using humanized mice

(ヒト化マウスを用いたがん治療に有効なCCR2阻害剤の同定)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) は、CCL2 (C-C motif chemokine 2) の受容体であり、様々な炎症性疾患やがん、がん転移への関与が報告されており、治療標的分子として注目を集めている。現在までに多くのCCR2阻害剤が開発されているが、どの阻害剤が臨床において最も有効であるかは明らかになっていない。本研究においてわれわれは、ヒト単球性白血病細胞を用いたカルシウム流入アッセイを用いて、既存のヒトCCR2阻害剤10種類の比較を行った。その結果、MK0812が最も強力なヒトCCR2阻害剤であることを明らかにした。さらに、MK0812の個体内でのヒトCCR2阻害能を検証するためCCR2ヒト化マウス(ヒトCCR2Bノックインマウス)を作製した。乳がん細胞株E0771を尾静脈から注入し肺転移を誘導したCCR2ヒト化マウスにMK0812を経口投与すると、抗腫瘍免疫抑制性細胞であるM-MDSCs (monocytic myeloid-derived suppressor cells) が肺において減少し、肺転移が抑制されることを確認した。これらの結果は、MK0812が市販のCCR2阻害剤の中で最も有望ながん転移阻害薬であることを示唆している。また、これら2つのスクリーニング法の組み合わせは、有効なヒトCCR2阻害剤を同定するための優れた実験モデルであることが証明された。