



平成 29 年 10 月 27 日

糖尿病治療薬メトホルミンによる 制御性 T 細胞の抑制効果を発見

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科免疫学分野の鵜殿平一郎教授、榮川伸吾助教と口腔顎顔面外科学分野の佐々木朗教授、國定勇希大学院生の共同研究グループは、2型糖尿病治療の第一選択薬であるメトホルミンが、がん局所に存在する制御性 T 細胞^[1]の増殖と機能を抑制することを明らかにしました。本研究成果は 10 月 15 日、*Cell Press* と *The Lancet* のパートナー科学雑誌「*EBioMedicine*」の Research Article (Online 版) として掲載されました。

がん局所に浸潤した制御性 T 細胞は免疫細胞の一種ですが、がん細胞を攻撃する細胞傷害性 T 細胞^[2]の機能を抑制することが知られています。メトホルミンによる制御性 T 細胞の抑制効果は、がんに対する免疫作用を増強することにつながり、がんの免疫治療に貢献できる可能性が明らかになりました。

<業 績>

鵜殿教授らの共同研究グループは、担がんマウスにメトホルミンを自由飲水にて投与したところ、腫瘍塊の中で増殖するはずの制御性 T 細胞がアポトーシス^[3]という細胞死に陥り、その数が激減することを見出しました。詳細な検討の結果、制御性 T 細胞の本来のエネルギー代謝^[4]である脂肪酸に依存した酸化リン酸化反応^[5]が減少し、代わりに糖に依存した解糖系^[6]が亢進することで、細胞死に至る経路を活性化していることがわかりました。

<背 景>

免疫の力により、私たちはウイルス感染症やがんの発症から守られています。一方、免疫が我々の体を攻撃する場合があります。この際には慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患^[7]と呼ばれる病気に罹患してしまいます。自己免疫疾患に罹患しないように、生体には制御性 T 細胞と呼ばれる細胞集団が備わり、体に対する過剰な免疫反応を抑えています。しかし、この制御性 T 細胞はがんに対する免疫反応をも抑制してしまい、その結果、がんの増大を許しています。したがって、がんの予防や治療のためには制御性 T 細胞の数を減らすか、その機能を抑制することが肝要ですが、制御性 T 細胞を抑制すれば逆に自己免疫疾患の発症を心配しなければならないというジレンマに陥ります。よって、自己免疫疾患を心配することなく、がんだけに対する効果的な免疫反応を得るためには、がんの中に存在する制御性 T 細胞だけを抑制し、がん以外の部分に存在する制御性 T 細胞の数と機能には影響を及ぼさないことが理想的であるということになります。そのような効果をもたらす



PRESS RELEASE

薬の開発が世界中で行われていますが、今回の発見は、既存薬であるメトホルミンにその理想的な効能が隠されていることを世界で初めて明らかにしたものです。

がんを攻撃する細胞傷害性 T 細胞、それを抑制する制御性 T 細胞はエネルギー代謝の観点から言えば全く対照的です。医食同源といわれますが、免疫細胞もどの栄養素に依存するかで、随分と機能が異なると考えられています。細胞傷害性 T 細胞は生存のために糖を起点とした解糖系に依存しますが、制御性 T 細胞は脂肪酸を取り込んでクエン酸回路^[8]と酸化的リン酸化反応に依存します。メトホルミンは、糖尿病の治療薬ということからも分かるように糖質代謝改善薬であるため、効率的な解糖系の促進を誘導し、その結果、それまで脂肪酸を取り入れて生存していた制御性 T 細胞の代謝バランスが崩壊し、続いて細胞死に至るということが明らかになりました。

<見込まれる成果>

がんに対する治療法は、これまでは手術、抗がん剤、放射線治療の三つが柱でしたが、昨今の新しい免疫治療法は、進行期のがん治療のあり方に革新をもたらしています。しかしながら、その奏効率は 20%弱とそれほど高くはなく、また、自己免疫疾患などの副作用の問題が未解決のままになっています。メトホルミンは免疫細胞の代謝バランスを変化させることにより、今まで不可能であったがん局所だけの制御性 T 細胞の抑制をもたらす効果があるという今回の発見は、今後のがん免疫治療にさらなる革新をもたらし、より有効で安全な治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、制御性 T 細胞だけではなく、脂肪酸を取り込んで生存しているその他の免疫抑制的な細胞集団の制御にも応用できる重要な知見を提供しており、その分子機構のさらなる解明が期待されます。

<論文情報等>

論文名 : Attenuation of CD4+CD25+ regulatory T cells in the tumor microenvironment by metformin, a type 2 diabetes drug 「2型糖尿病治療薬メトホルミンによる腫瘍微小環境内 CD4+CD25+制御性 T 細胞の抑制」

掲載誌 : *EBioMedicine*

著者 : Yuki Kunisada, Shingo Eikawa, Nahoko Tomonobu, Shohei Domae, Takenori Uehara, Shohei Hori, Yukihiro Furusawa, Koji Hase, Akira Sasaki, and Heiichiro Udono

D O I : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.10.009>

論文発表はこちらからご確認いただけます。

<http://www.ebiomedicine.com>



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY

PRESS RELEASE

<お問い合わせ>

大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野

教授 鵜殿平一郎

(電話番号) 086-235-7192

(FAX番号) 086-235-7193



PRESS RELEASE

<補足・用語説明>

[1] 制御性T細胞 (regulatory T cell, Treg)

免疫反応の抑制を行うT細胞の集団。過剰な免疫応答を抑制するためのブレーキ役を担い、自己免疫疾患などに罹患しないように全身に分布している。制御性T細胞は胸腺から産生されるが、それとは別に、T細胞抗原受容体 (T cell antigen receptor, TCR) からの刺激によるエピゲノム変化により、正常のT細胞が制御性T細胞に分化する場合もある。

[2] 細胞傷害性T細胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)

ウイルス感染細胞、がん細胞、移植細胞などを認識して破壊する。がん細胞特異的な抗原に対するCTLを誘導してがんを治療しようという免疫療法の主要なTリンパ球集団である。

[3] アポトーシス (apoptosis)

細胞死の一つのあり方であり、壊死 (necrosis) と対比されることが多い。管理・調節された細胞の自殺、プログラムされた細胞死のことであり、DNAの断片化、核の凝縮と細胞膜の構造変化が認められる。

[4] エネルギー代謝

生命活動に関わるエネルギーの出入りや変換および利用などを指す。大きく同化と異化に分類することができる。解糖系やクエン酸回路は異化の一部でありエネルギーを産生する。同化は、異化によって得られたエネルギーを使い、単純な前駆体から酵素反応により核酸、たんぱく質、多糖、脂質などの生体高分子の合成や増殖を行う過程である。

[5] 酸化リン酸化反応 (oxidative phosphorylation)

細胞内で起こる呼吸に関連した現象で、ミトコンドリア内で高エネルギー化合物のATPを産生する回路の一つである。ミトコンドリアの内膜とマトリックスに生じた水素イオンの濃度勾配のエネルギーを使って、ATP合成酵素によってADPをリン酸化してATPができる。

[6] 解糖系

グルコース (糖) をピルビン酸に分解 (異化) する代謝過程であり、もっとも原始的な代謝系である。無酸素状態でも起こりうる代謝系であるが、得られる還元力やピルビン酸が電子伝達系やクエン酸回路に受け渡されることで好気呼吸の一部としても機能している。



PRESS RELEASE

[7] 自己免疫疾患

本来は異物の排除を担う免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織を攻撃して発症する。全身に症状が発現する関節リウマチや全身性エリテマトーデスのような場合と、特定の臓器だけが破壊される重症筋無力症のような臓器特異的な場合とがある。

[8] クエン酸回路

酸素呼吸を行う生物にみられる。解糖や脂肪酸の β 酸化によって生成するアセチル CoA がこの回路に組み込まれ、酸化されることによって NADH などが産生され、電子伝達系に電子 e^- を供給し、最終的に酸化的リン酸化反応によって ATP 産生につながる。