

## がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



榮川 伸吾

## 略 歴

昭和56年9月8日生  
平成16年3月 岡山大学 工学部生物機能工学科 卒業  
平成20年3月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 課程修士(医学) 修了  
平成24年3月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 課程博士(医学) 修了  
平成24年4月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻  
腫瘍制御学講座 免疫学分野 助教  
現在に至る

## 研究論文内容要旨

免疫疲弊 (immune exhaustion) とは、T細胞が繰り返す抗原刺激を受ける中で本来の機能を喪失していく過程である。この過程において、T細胞はPD-1、CTLA-4、Tim-3などの疲弊分子を発現する。疲弊分子とそのリガンドの結合による負のシグナルによりT細胞は更なる機能喪失に陥り、最終的にはアポトーシスにより死滅する。近年、このT細胞疲弊は感染症をはじめ、炎症性疾患、自己免疫疾患またはがんなど様々な疾患において研究が進められている。2013年、がんについては悪性黒色腫患者において抗PD-1抗体 (ニボルマブ)、抗CTLA-4抗体 (イピリムマブ) の併用により劇的な抗腫瘍効果が報告され、がん患者ではT細胞は免疫疲弊状態にあること、また疲弊T細胞の機能調節の重要性が認識された。

メトホルミンは糖新生を抑制、また糖吸収を促進し血糖降下作用を示す2型糖尿病治療薬である。近年、メトホルミンが抗腫瘍作用を有することで注目を集めている。国立がんセンターからはメトホルミンを服用した糖尿病患者では、服用していない患者と比較して発がん・がん死のリスクが軽減されることが報告された。またメトホルミンはがん幹細胞を殺傷するという報告もある。本研究では、マウス腫瘍移植モデルを用いてメトホルミンの抗腫瘍作用について免疫学的観点から解析を進めてきた。野生型マウスではメトホルミンは腫瘍縮小効果を示すが、免疫不全マウス、抗体によりCD8T細胞の機能を阻害したマウスではその効果がキャンセルされた。この結果を踏まえて、腫瘍組織に浸潤するCD8T細胞について解析したところ、マウスの腫瘍浸潤CD8T細胞はその多くが疲弊分子を発現、アポトーシスを起こし、サイトカイン産生能も失われているが、メトホルミンを投与したマウスにおける同細胞では疲弊分子の発現には変化はないが、アポトーシスが軽減され、サイトカイン産生能維持が観察された。また、メトホルミン投与により腫瘍浸潤CD8T細胞においてエフェクターメモリー細胞 (CD62L<sup>low</sup>, CD44<sup>high</sup>) が誘導されており、メトホルミンはこのようなCD8T細胞の機能維持を介して抗腫瘍作用を示すことを明らかにした。上記メトホルミンの作用はがん患者におけるT細胞疲弊の根本的な解決に繋がる可能性があり、その疲弊制御の分子メカニズムの解明はがん治療において大きな意味を持つ。