

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



西田 充香子

略 歴

【学歴】

平成17年4月 神戸学院大学薬学部薬学科 入学
平成21年3月 神戸学院大学薬学部薬学科 卒業
平成21年4月 神戸学院大学大学院薬学研究科 修士課程（薬学専攻）入学
平成23年3月 神戸学院大学大学院薬学研究科 修士課程（薬学専攻）修了
平成24年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程（病態制御科学専攻）入学
平成28年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 博士課程（病態制御科学専攻）修了

【職歴】

平成28年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野 非常勤研究員
令和2年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野 助教
令和3年4月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 免疫学分野 助教
現在に至る

研究論文内容要旨

メトホルミンは2型糖尿病の第一選択治療薬として世界中で1億5千万人が服用しており、糖尿病以外にも心臓血管系疾患、神経変性疾患、癌、老化にも効果があるとする報告が多数である。担癌マウスに自由飲水にてメトホルミンを服用させると、固形腫瘍の増殖は遅延し時には退縮する。この時、腫瘍には多数のCD8T細胞の浸潤が見られる。また、CD8T細胞を抗CD8抗体の投与で除去すると腫瘍は増大することから、エフェクター細胞はCD8T細胞であることをこれまでの研究で明らかとしてきた。

本申請の研究は腫瘍浸潤CD8T細胞（CD8TIL）のメトホルミンによる活性化のメカニズムを新たに解明した。メトホルミンはミトコンドリアの呼吸鎖complex Iを標的とする結果、 $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD} + \text{H}^+ + \text{e}^-$ で発生した電子 e^- の呼吸鎖上における移動が阻害され、マトリックスに逆流して酸素と結合し活性酸素 $\text{O}_2^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ を生み出す。 H_2O_2 （ROS）はグルコーストランスポーター Glut-1を細胞膜表面に移動させ、糖の取り込みを促進して解糖系を上昇させ、 $\text{IFN}\gamma$ 産生に繋げる。一方で抗酸化ストレス応答を司る転写因子Nrf2の核内移行を誘導し、その結果、オートファジー→グルタミノリシス→ α ケトグルタル酸（ α KG）の産生に繋げる。 α KGはmTORC1を活性化し、活性化mTORC1はp62分子をリン酸化してp-p62（S351）とし、p-p62（S351）はNrf2/Keap1 complexに作用し、Nrf2の核内移行を誘導する、という一連の機序を明らかにした。このNrf2/mTORC1/p62を中心としたカスケードはCD8TILを腫瘍内で増殖させる。

さらに、抗PD-1抗体の抗腫瘍効果はメトホルミン服用により大幅に亢進したが、これはCD8TILの $\text{IFN}\gamma$ 産生と細胞増殖をさらに上昇させるためであった。腫瘍局所に分泌された大量の $\text{IFN}\gamma$ は腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルを刺激し、代謝（解糖系と酸化的リン酸化）を低下させた。この腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルの発生がCD8TILの活性化に必須であることも明らかにした。

一連の研究成果は、メトホルミンの腫瘍免疫活性化機序を解明したのみならず、CD8TILと腫瘍細胞の $\text{IFN}\gamma$ 受容体シグナルとの関係など、腫瘍免疫学の大きな枠組みを理解する上で重要な知見を提供した。