



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和3年9月29日

岡山大学

## 自身の活性酸素を消す力ががん免疫力を高めることを発見！ ～免疫T細胞に本来備わる活性酸素消去力をメトホルミンが活性化～

### ◆発表のポイント

- ・免疫T細胞のもつ自身の活性酸素<sup>(1)</sup>を消す力が、抗がん活性を高めることを発見しました。
- ・活性酸素を消す力は免疫T細胞の増殖を促すと同時にがん細胞の殺傷力を高めます。
- ・活性酸素を消す力をもたらす化合物として糖尿病治療薬メトホルミンがありました。

岡山大学学術研究院医歯薬学域（免疫学）の鵜殿平一郎教授と西田充香子助教を中心とする、理化学研究所、千葉大学、慶應義塾大学、順天堂大学、筑波大学、愛知県がんセンター、東京大学病院のメンバーからなる研究チームは、糖尿病治療薬メトホルミンが免疫T細胞のミトコンドリアに微量活性酸素を発生させることで逆に自身の活性酸素を消去する力を高め、抗がん活性に繋げることが可能であることを明らかにしました。

この研究成果は8月2日、英国の雑誌「*Journal for Immunotherapy of Cancer*」のResearch Articleとして受理され、9月16日、電子版に掲載されました。固形癌の中に浸潤した免疫T細胞は眠った状態にありますが、メトホルミンでミトコンドリアに刺激を与えると目を覚まして増殖を開始し、がん細胞を殺傷する力が高まります。

本研究は、固形癌中の休眠状態にある免疫T細胞の活性化を促す方法に関して重要な知見を与え、現行の免疫治療薬である免疫チェックポイント阻害薬との併用により、がん免疫療法をより効果的に改善できることが期待されます。

### ◆研究者からのひとこと

錠剤を飲むだけで簡単に癌が治らないかという夢を抱いたのが今から10年前、それを可能にするかもしれない化合物として2型糖尿病治療薬メトホルミンを発見して誌上に発表したのが2015年。しかし、そのメカニズムがわからない。これが解明されなければサイエンスではない、ただのお呪い薬。世界中の研究者はミリモル（mM）オーダーのメトホルミン濃度で実験を行い、実に様々な言説が流布中です。この濃度では癌細胞の増殖は止まっても免疫細胞は全て死滅します。私たちはあくまで患者血中濃度と同じ数マイクロモルの条件で気の遠くなるような実験を繰り返しました。

その努力が今回の発見に繋がりました。今回の発見では、薬の濃度効果の妙、活性酸素を消す力（抗酸化力）と免疫T細胞の関係性、インターフェロン・ガンマによる癌細胞の代謝制御など、思いもかけず新知見満載となりました。



鵜殿教授



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

がんに対する免疫療法は、PD-1, PD-L1, CTLA4 などの免疫チェックポイント分子と呼ばれる分子に対する抗体医薬（免疫チェックポイント阻害薬）が用いられていますが、単独使用での奏効率は癌腫にもよりますが 20%前後です。奏効率をさらに改善するためには、固形癌に浸潤した CD8T 細胞<sup>(5)</sup>（がん細胞を殺傷する）という免疫 T 細胞の活性化が必須です。

#### <研究成果の内容>

メトホルミンを水に溶かして担癌マウスに自由飲水として投与すると癌が小さくなります。この時、CD8T 細胞のミトコンドリアから発生する微量の活性酸素が Nrf2<sup>(2)</sup> という活性酸素を消去する生体分子を活性化しました。CD8T 細胞の Nrf2 遺伝子を欠損させることで、癌が小さくなる現象は消失し、逆に癌は大きくなりました。さらにメトホルミンはミトコンドリア内で微量の活性酸素を発生し、これが解糖系<sup>(3)</sup>を上昇させました。Nrf2 は CD8T 細胞の増殖を促し、解糖系の上昇は CD8T 細胞のインターフェロン・ガンマの産生を促進していました。インターフェロン・ガンマは癌細胞に対しては、CD8T 細胞の場合とは対照的に解糖系とクエン酸回路<sup>(4)</sup>を抑制することもわかりました。

#### <社会的な意義>

CD8T 細胞の Nrf2 を活性化し活性酸素を消去する力を蘇らせることで、CD8T 細胞自身の増殖を促し、より強力に癌を縮小させることが期待されます。現行の免疫チェックポイント阻害薬と Nrf2 の活性化薬との併用の場合は、相乗効果も見込まれます。今後のがん免疫治療の飛躍的な進展に寄与する可能性があります。

### ■論文情報

論文名：Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in CD8T lymphocytes

掲載紙：Journal for Immunotherapy of Cancer

著者：Mikako Nishida, Nahoko Yamashita, Taisaku Ogawa, Keita Koseki, Eiji Warabi, Tomoyuki Ohe, Masaaki Komatsu, Hirokazu Matsushita, Kazuhiro Kakimi, Eiryu Kawakami, Katsuyuki Shiroguchi, Heiichiro Udono

D O I : 10.1136/jitc-2021-002954

U R L : <https://jitc.bmj.com/content/jitc/9/9/e002954.full.pdf?with-ds=yes>

### ■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 A・18H04033、挑戦的萌芽・17K19598、研究代表：鶴殿平一郎、若手 B・21K15505、研究代表：西田充香子）、小野薬品工業株式会社、セコム科学技術振興財団、内藤記念財団の支援を受けて実施しました。



## ■補足・用語説明

### (1) 活性酸素

ミトコンドリアの中で酸素  $O_2$  と電子  $e^-$  が結びつく過程で生じる  $O_2^-$  は悪玉活性酸素と呼ばれ、タンパク質や脂質、遺伝子を傷つけます。一方、 $O_2^-$  は酵素の働きで過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、即ち善玉と考えられている活性酸素に変換されます。 $H_2O_2$  は Nrf2 を活性化するとされています。

### (2) Nrf2

細胞内で活性酸素を消去する反応を司る生体分子です。この分子が活性化されると、細胞自身が自分で活性酸素を除去することができますようになります。

### (3) 解糖系

生体の細胞はグルコースを取り込み、これを酸化しながら最終的に乳酸として細胞外に分泌しますが、その過程のことです。解糖系では1分子のグルコースから2分子のATP分子ができます。CD8T細胞における解糖の途中でできる代謝産物の一部はインターフェロンの産生に必要です。

### (4) クエン酸回路

解糖系の代謝産物の一つであるピルビン酸は細胞質に存在しますが、ミトコンドリアの中に入りクエン酸回路に取り込まれます。また、脂肪酸やグルタミン酸などもクエン酸回路に入り、NADHを産生し、呼吸鎖上で  $NADH \rightarrow NAD^+ + H^+ + 2e^-$  の反応が進み、電子の受け渡しを行いながらATPエネルギー産生に寄与します。

### (5) CD8T細胞

T細胞にはCD8T細胞とCD4T細胞があります。前者は細胞傷害性T細胞と呼ばれ、癌細胞やウイルス感染細胞を殺します。後者はヘルパーT細胞とも呼ばれ成熟CD8T細胞の分化誘導や抗体産生をヘルプします。

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域 免疫学分野

教授 鶴殿 平一郎

(電話番号) 086-235-7192

(FAX) 086-235-7193



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY

