



令和 8 年 3 月 27 日

糸状菌由来抗生物質アスコクロリンの誘導体化合物 N184 によるインターロイキン 9 産生 CD8 T 細胞の誘導とその抗腫瘍免疫活性化機構の解明

◆発表のポイント

- ・アスコクロリン誘導体 N184 は CD8 T 細胞をインターロイキン 9 産生細胞へ分化させます。
- ・N184 は CD8 T 細胞の細胞死を抑制し、インターロイキン 9 依存性にその寿命を延長します。
- ・N184 は CD8 T 細胞の免疫疲弊を抑制しインターフェロン γ 等の産生を大幅に増加させます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域 代謝免疫制御学講座の 鶴殿平一郎 教授と 西田充香子 講師、免疫学分野の今野なつみ大学院生を中心とするメンバーからなる研究チームは、糸状菌から分離した抗生物質アスコクロリンの誘導体化合物の中から著しく細胞毒性の低い化合物を選別し、その中から CD8 T 細胞の寿命を有意に延長する化合物 N184 の同定に成功しました。CD8 T 細胞の刺激培養時に N184 を共存させるとインターロイキン 9 (IL-9) 産生細胞へと分化し、寿命が延長すると同時に、免疫疲弊分子の発現を抑制してインターフェロン γ (IFN γ)、インターロイキン 2 (IL-2)、腫瘍壊死因子 (TNF α) の産生を増強し、且つ、抗アポトーシス分子を誘導して CD8 T 細胞の細胞死を防ぐことを明らかにしました。

固形がんと戦う CD8 T 細胞は腫瘍に入ると短時間でエフェクター機能と増殖能を失い、抗腫瘍活性を維持できません。N184 の寿命延長効果はこの欠点を克服する可能性があるため、現行の免疫チェックポイント阻害薬、CAR-T (カーティ) 細胞療法、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法などに応用できる可能性を秘めており、今後の実臨床を見据えた開発研究の成果が期待されます。

この研究成果は 2 月 19 日、*British Journal of Pharmacology* 誌の電子版に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

私たちは 2 型糖尿病治療薬メトホルミンによる固形がんの免疫治療研究を行ってきました。メトホルミンは AMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化して生物学的活性を発揮するとの言説から、メトホルミンよりも 1000 倍高い AMPK 活性を有する化合物が取れたということで NRL ファーマ企業様より免疫学教室に持ち込まれたのが N184 でした。In vivo で腫瘍増殖を抑制するものの、その分子メカニズム解明は難航しました。

しかし、CD8 T 細胞の分化誘導の実験系に乗せることで細胞生存率が上昇する事実が判明し、さらに IL-9 産生がその原因である事を突き止めました。それ以降は定石通りに実験を進めて論文投稿に至り、学位申請最終日にアクセプトされ卒業できる見込みになりました。瓢箪から駒という反面、ヒヤヒヤの研究生活でもありました。



西田 講師 今野 大学院生



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

固形がんに対する免疫療法は既に現実に行われています。免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA4 抗体等）とキメラ抗原受容体 T 細胞療法（Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy: CAR-T 細胞療法）がそれに該当しますが、いずれも固形腫瘍の中で T 細胞が疲弊し、寿命が短いという克服し難い問題が世界中の研究者を悩ませています。このような状況下、特に CAR-T 細胞療法では遺伝子導入によって IL-9 を産生させ、さらにその IL-9 を自身が取り込めるようにした CAR-T 細胞が優れた効果を発揮することが新たに見出されています。昨今の研究では、IL-9 を産生する CD8 T 細胞（Tc9）や CD4 T 細胞（Th9）の方が、従来から言われてきた IFN γ 産生を主体とする CD8 T 細胞（Tc1）や CD4 T 細胞（Th1）よりも優れた抗腫瘍効果を有することが報告されています。この効果は IL-9 産生 T 細胞の優れた寿命延長効果が原因であることがわかっています。IL-9 の生物学的特徴を腫瘍免疫研究に取り込もうとする新しい風が吹き始めており、これが大きな潮流へと今後繋がっていくのが注目されています。

<研究成果の内容>

アスコクロリン（ASC）は、抗ウイルス活性を持つ抗生物質の探索中に *Ascochyta viciae* の発酵培養液から日本人研究者（田村博士）によって 1968 年に発見された抗生物質です。2017 年にこの菌株はアスコフラノン産生菌である *Acremonium sclerotigenum* として再同定されました。ASC には抗ウイルス活性は無かったのですが、腎臓がん、乳がん、子宮頸がんなど複数のがん種に対して様々なメカニズムを通して直接的な細胞障害活性を有する事が明らかにされました。

今回の研究では、非常に高い AMPK 活性をがん細胞に誘導する ASC 誘導體 N184 が取れたのでその抗腫瘍活性を調べる目的で製薬企業との共同研究がスタートしました。N184 を担がんマウスへ経口投与すると固形がんの増殖は遅延しますが、CD8 T 細胞を体内から除去すると効果は消失したため、CD8 T 細胞を介した抗腫瘍効果ということがわかりました。ASC の T 細胞に対する細胞毒性は非常に高いのですが、N184 の毒性は ASC の 10 倍以上も低いこと、逆に CD8 T 細胞の生存率の著しい上昇をもたらしました。CD8 T 細胞の抗原受容体の刺激を介した増殖分化誘導実験において、N184 は IL-9 を産生することで生存率向上に寄与している事、抗アポトーシス分子群を誘導して細胞死を免れている事、培養後期で IFN γ 、IL-2、TNF α の産生を増強し、かつ、疲弊マーカー分子の発現上昇が軽微であることなどがわかりました。これらはいずれも抗腫瘍免疫応答にとっては有利なことばかりです。

今回、世界で初めて IL-9 産生 CD8 T 細胞を *in vitro* で誘導できる低分子化合物が同定されたわけですが、N184 の *in vivo* 投与による抗腫瘍効果も IL-9 の中和抗体投与でキャンセルされたことから、IL-9 産生 CD8 T 細胞の腫瘍免疫における重要性も明らかになったこととなります。

<社会的な意義>

免疫チェックポイント阻害薬の登場によって、がん治療には革命が起こったと言われますが、その奏功率は 20~30%であり、この値は今後大幅に上昇させねばなりません。しかしながら、腫



PRESS RELEASE

瘍免疫研究はがん治療という側面から見れば、再び足踏みを強いられています。IL-9の研究は始まったばかりで、これからどのようにがん治療に応用できるのかが注目されます。実用化という点では、CAR-T（カーティ）細胞療法、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法などに応用できる可能性が高いと考えられますが、いずれにしても今後の展開が楽しみです。

■論文情報

論文名：Induction of IL-9-producing CD8⁺ T cells by ascochlorin derivatives

掲載誌：British Journal of Pharmacology

著者：Natsumi Imano, Mikako Nishida, Miho Tokumasu, Weiyang Zhao, Nahoko Yamashita,

Heiichiro Udono

D O I : 10.1111/bph.70316

U R L : <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/journal/14765381>

■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, 基盤 B・24K02326, 研究代表：鶴殿平一郎）、株式会社 NRL ファーマ、株式会社グリーンコアの支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

CD8 T 細胞

T 細胞には CD8 T 細胞と CD4 T 細胞があります。前者は細胞傷害性 T 細胞と呼ばれ、がん細胞やウイルス感染細胞を殺傷します。後者はヘルパー T 細胞とも呼ばれ成熟 CD8 T 細胞の分化誘導や抗体産生をヘルプします。

免疫疲弊

慢性 C 型肝炎、マラリア、エイズなどの慢性難治性感染症の際に、あるいは、固形がん患者の体内には機能を喪失した免疫 T 細胞が多く観察されます。このような T 細胞は繰り返す抗原刺激に晒された結果、病原菌や癌細胞を攻撃する機能を失い、また、増殖する力も喪失しています。この現象を免疫疲弊と呼んでいます。

免疫チェックポイント阻害薬

抗原刺激を受けて活性化した T 細胞は、その細胞膜表面に PD-1 や CTLA-4 分子を発現し、次第に免疫疲弊の状態に陥ります。PD-1 分子は癌細胞表面の PD-L1 分子と会合し、また、CTLA-4 分子は抗原提示細胞上の B7(CD86)分子と会合することで活性化 T 細胞の機能を抑制し、免疫疲弊の状態に誘導します。PD-1, PD-L1, CTLA-4 分子などを免疫チェックポイント分子と呼び、これらの分子に結合する抗体を免疫チェックポイント阻害薬と呼んでいます。免疫チェックポイント阻害薬の投与で T 細胞は免疫疲弊から解放され、再びがん細胞を殺傷できるようになります。



PRESS RELEASE

CAR-T 細胞療法

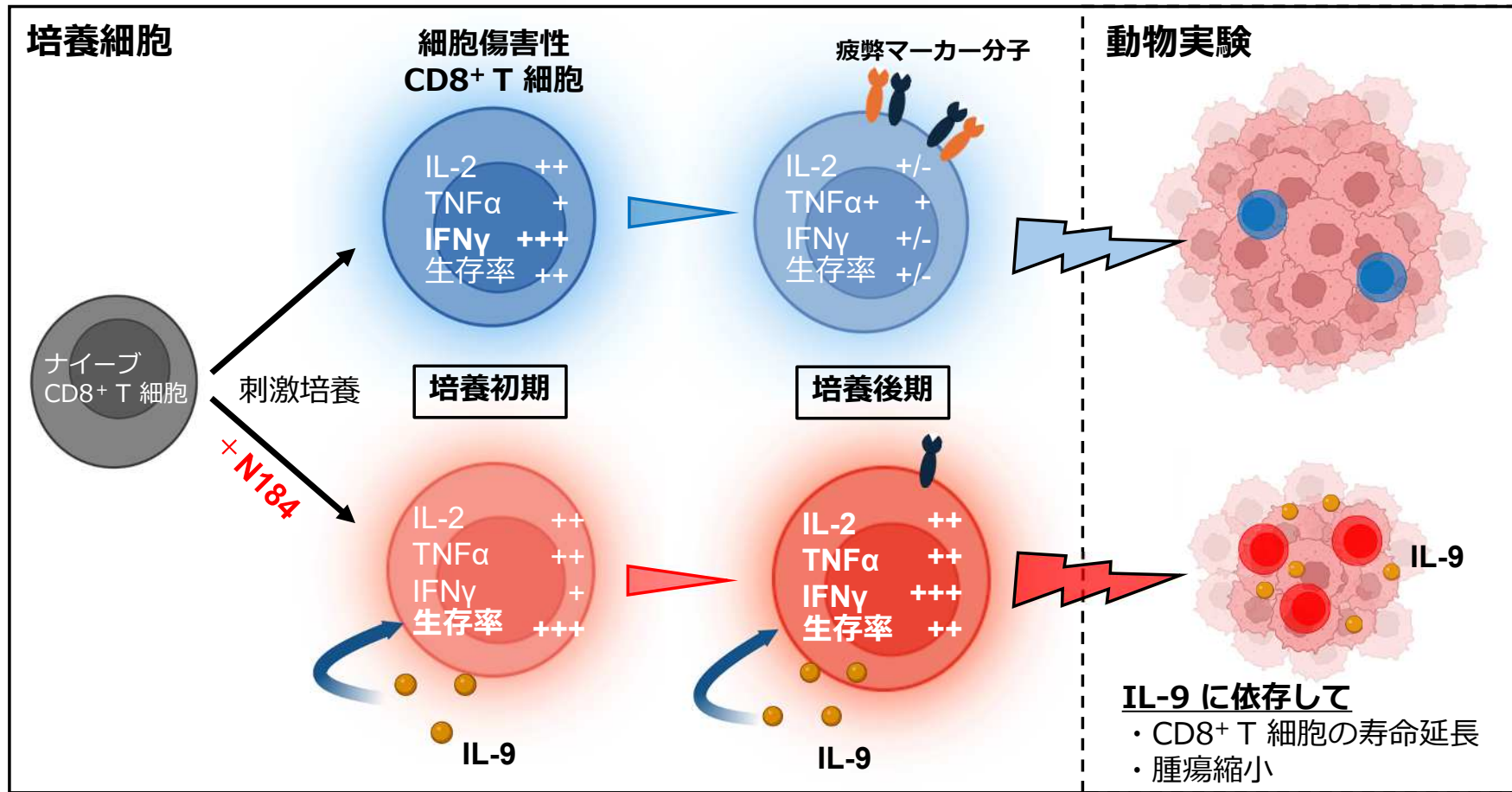
がん細胞を認識する抗体遺伝子の一部と T 細胞シグナル分子の遺伝子の一部を融合したキメラ抗原受容体 (Chimeric Antigen Receptor: CAR) 遺伝子を患者様の T リンパ球に遺伝子導入して作成した細胞を CAR-T 細胞と呼びます。CAR-T 細胞は抗体部分でがん細胞を認識し T 細胞シグナル分子を通して活性化され、試験管内で大量に増殖します。増殖した T 細胞を患者様の体内に移入してがん細胞を攻撃します。一部のリンパ腫等に対して高い有効率を示す場合がありますが再発する場合も多く、また、固形がんに対しての奏功率はまだ高くはありません。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域 代謝免疫制御学
教授 鵜殿平一郎
(電話番号) 086-235-7887
(FAX) 086-235-7887



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。



ナীব CD8⁺ T 細胞の刺激培養開始時に N184 を共存させることで、培養後期のサイトカイン産生亢進、疲弊マーカー抑制、生存率上昇を誘導する。担がんマウスに N184 を投与するとエフェクターCD8⁺ T細胞の寿命延長を介して固形腫瘍が縮小する。