

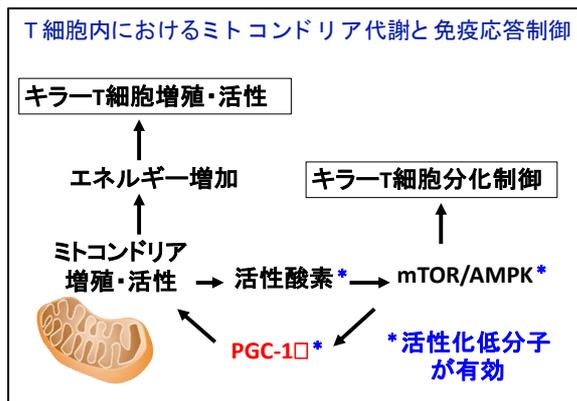
題：PD-1 阻害がん免疫治療マウスモデルを用いた効果増強剤のスクリーニング：免疫代謝の重要性

茶本健司 特定准教授

京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学講座本庶研究室

抗 PD-1 抗体を用いたがん免疫治療は、がん治療のあり方を大きく変えつつあり、今年度のノーベル生理学賞に選ばれた。しかし実際は、不応答性の患者もまだ多く存在する。現在臨床で行われている免疫治療法のほとんどが、PD-1 阻害に基づくものであることを考えると、この不応答性の原因を追求し改善策を施すことは急務である。PD-1 阻害治療に不応答性の原因は、主に「がん細胞側」と「宿主免疫側」の2つに分けられるが、免疫側の違いに着目した研究はあまり多くない。我々は T 細胞の代謝状態も PD-1 阻害治療の感受性に大きく寄与すると考え、動物モデルを中心に T 細胞の免疫代謝に関連する研究を進めている。

近年の研究から、T 細胞メタボリズムが T 細胞の分化・運命決定に大きく貢献していることが明らかになってきた。脂肪酸酸化と酸化的リン酸化を利用して T 細胞のエネルギー産生を行うミトコンドリアは代謝リプログラミングにおいて最も重要なオルガネラであると言っても過言ではない。特に、ミトコンドリアはエネルギー産生と同時に活性酸素 (ROS) を産生し、この ROS は mTOR や Myc の活性化、またその後のサイトカイン産生に重要である。我々は、ROS そのものや、ROS シグナルの下流に存在する PGC-1 α 等のシグナル経路が、T 細胞の分化・寿命を改善し、PD-1 阻害による抗腫瘍免疫を改善できることを実証してきた。またミトコンドリア代謝を中心とした基礎研究により、PD-1 抗体治療に対する応答と不応答を見分けることも可能であることがわかってきた。ここではマウスのがん免疫治療モデル用い、基礎的な併用治療の開発やバイオマーカーの探索が、どのようにして臨床に応用できるかを紹介する。



図：ミトコンドリアは活性酸素を産生し、mTOR, AMPK を介して PGC-1 α を活性化する。*に示される分子を活性化する低分子化合物は PD-1 阻害による抗腫瘍効果を増強することができる。

参考文献

1. Chowdhury PS*, **Chamoto K*** (*equally contributed) et al. (2018) *Cancer Immunol Res*, 6: 1375-1387.
2. **Chamoto K**, et al. (2017) *Curr Top Microbiol Immunol*, 198:3757.
3. **Chamoto K**, et al. (2017) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114: E761-E770.