

※一部修正を加えました。

低分子化合物との併用による PD-1 阻害抗体がん免疫治療効果の大幅な増強

国立大学法人京都大学
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

京都大学大学院医学研究科の 本庶 佑（ほんじょ たすく）客員教授、茶本 健司（ちやもと けんじ）特定講師、理化学研究所統合生命医科学研究センター Fagarasan Sidonia チームリーダーの研究グループは、PD-1 阻害による抗腫瘍効果を大幅に増強する併用治療法を発見した。ミトコンドリアを活性化する低分子化合物を PD-1 阻害抗体と併用すると、キラーT 細胞のミトコンドリア活性の増強に伴い、マウスに移植したがんが急速に退縮し、生存期間が大幅に延長した。この研究成果は、米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) で発表された。

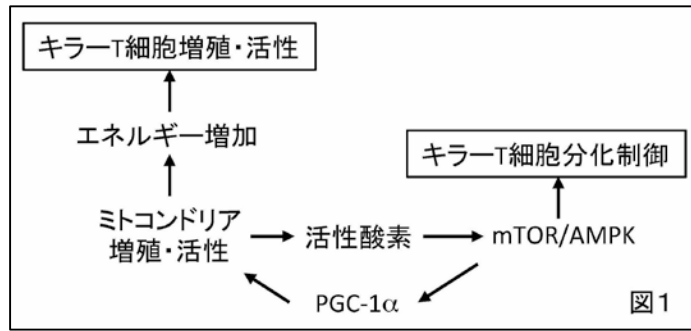
1. 背景と目的

PD-1 阻害抗体の登場により末期がん患者の長期有効例や完治例がみられ、がん治療のありかたが大きく変化した。一方で無効例も少なくない。そこで PD-1 療法に無効な患者に対する新しい併用治療法の開発が緊急の課題である。また前もって有効例を選別する方法の開発も急がれる。

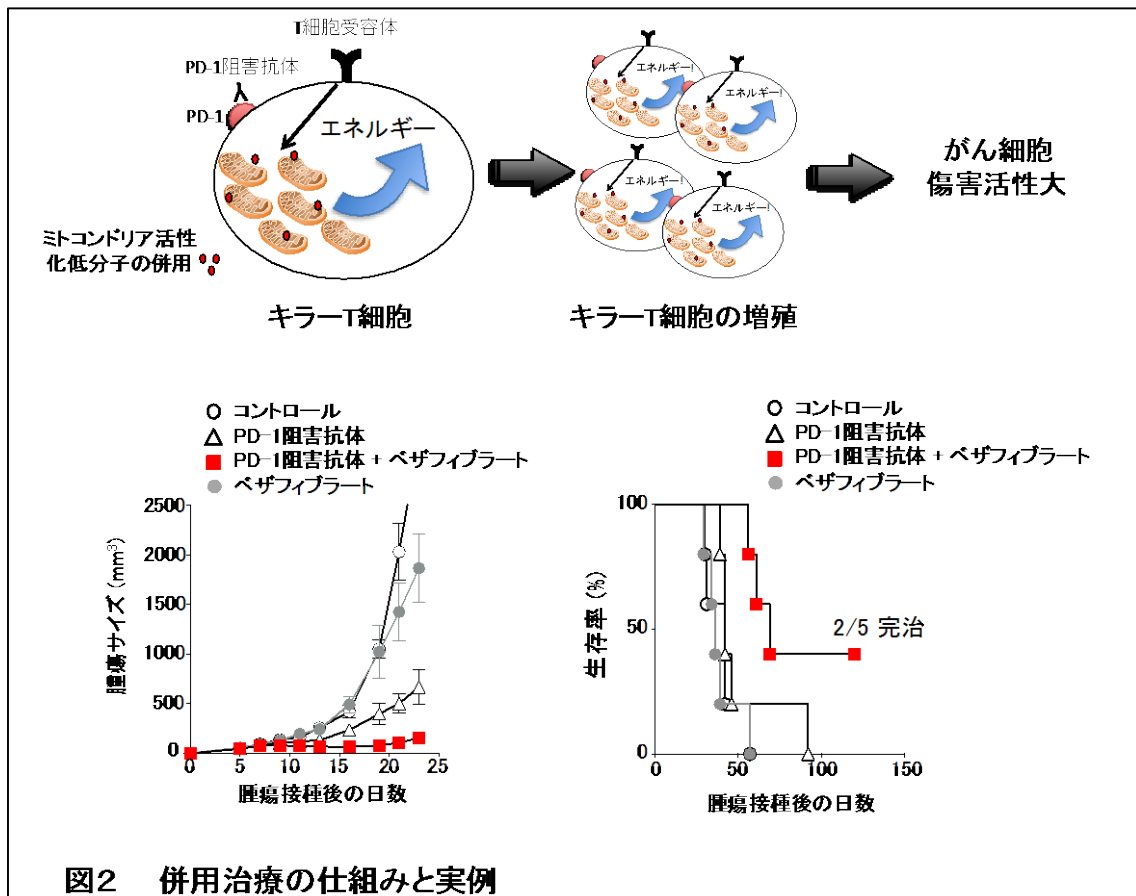
免疫のブレーキ分子である PD-1 はキラーT 細胞上に発現し、がん細胞などが発現する PD-L1 と結合するとキラーT 細胞のがんに対する細胞傷害活性を減弱させる。本庶研究室では PD-1 と PD-L1 の結合を阻害することで、がん反応性 T 細胞を再活性化しがんを縮退する方法を 2002 年に発見した。現在ではヒトの各種がんで PD-1 阻害抗体治療法が実用化されている。本グループは PD-1 を欠損するマウスで T 細胞のミトコンドリアが活性化していることを発見した。ミトコンドリアは細胞内において非常に効率的にエネルギーを産生するため、T 細胞の分化・活性化に大きく影響を与える。これらの事実に基づき、ミトコンドリアを活性化させる薬剤と PD-1 阻害抗体とを併用すると、がん反応性 T 細胞がさらに活性化し、抗腫瘍効果を増強できるのではないかという仮説を立て検証した。

2. 方法と結果

本研究ではマウス大腸癌 MC38 を皮内接種したマウスに PD-1 阻害抗体を腹腔投与して治療するモデルを使用した。PD-1 阻害抗体治療時にがん近傍の所属リンパ節を切除すると



抗腫瘍効果が完全に消失した。すなわち、所属リンパ節でのキラーT 細胞の活性化が非常に重要であることが明らかとなった。さらにこの時、所属リンパ節におけるがん反応性キラーT 細胞のミトコンドリアが活性化し、活性酸素を産生していることを発見した。そこで低濃度の活性酸素発生剤を PD-1 阻害抗体と同時に投与し併用治療を実施したところ、PD-1 阻害抗体単独投与に比べ腫瘍抑制効果を増強することができた。この時がん近傍の所属リンパ節よりキラーT 細胞を単離し、エネルギー代謝関連シグナルを解析したところ、エネルギー代謝に重要なシグナル伝達因子 AMPK、mTOR、PGC-1 α が活性化されていることが明らかとなった (図 1)。そこでこれらの因子を直接活性化するいくつかの薬剤と PD-1 阻害抗体を併用したところ、各活性化剤によって抗腫瘍効果が増強された。中でも PGC-1 α を活性化させるベザフィブラートは最も下流のシグナルを刺激し、直接ミトコンドリアを刺激する



ことができるので有望な併用薬である(図2)。これらの結果は、がん患者においても T 細胞のエネルギー代謝を制御することで PD-1 阻害抗体の有効性を増強できる可能性を示している。現在、ベザフィブラートと PD-1 阻害抗体の併用治療の治験を計画中である。

3. まとめ

1. がん反応性キラーT 細胞は所属リンパ節で増殖し、がん局所に移行する。リンパ節切除が外科手術で行われているが免疫治療には有害である可能性がある。
2. ミトコンドリアを活性化する低分子化合物、即ち承認薬であるベザフィブラートと PD-1 阻害抗体の併用で腫瘍縮退効果が著しく増強した。
3. ミトコンドリア活性化マーカーが PD-1 阻害治療法の有効性判定マーカーになり得る。

4. 研究プロジェクトについて

本成果は、以下の研究費によって得られた。

AMED 145208、16770835、唐奨

研究代表者 本庶 佑

研究期間 2014年4月～現在

若手研究 (A) 16748159、細胞科学財団

研究代表者 茶本 健司

研究期間 2015年4月～現在

AMED-CREST 14532135

研究代表 Fagarasan Sidonia

研究期間 2014年4月～現在

(本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域 (研究開発総括: 清水 孝雄) における研究開発課題「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」(研究開発代表者: Fagarasan Sidonia/ファガラサン・シドニア) の一環で行われた。なお、本研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) より移管されたものである。)

<論文タイトルと著者>

タイトル: 「Mitochondria activation chemicals synergize with PD-1 blockade for T cell-dependent anti-tumor activity」

掲載誌: *PNAS*

<研究に関する連絡先>

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町京都大学医学部 A 棟 1 階 129 号室

京都大学医学部医学研究科免疫ゲノム医学

茶本健司

<AMED に関する連絡先>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 研究企画課