

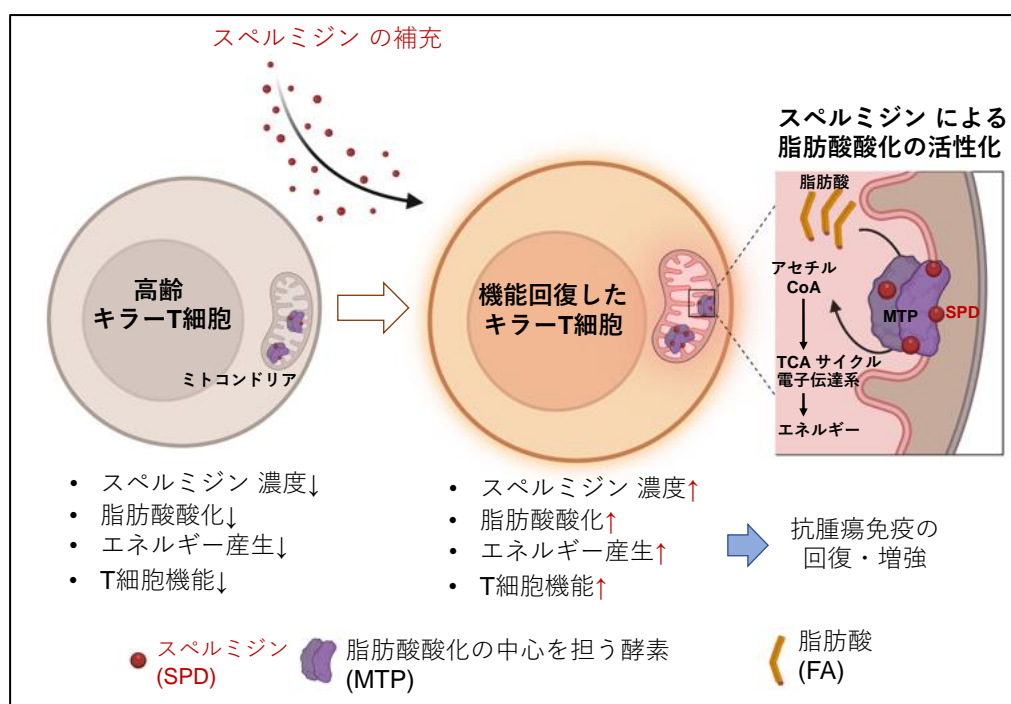
## スペルミジンはT細胞の脂肪酸酸化を直接活性化し 老化による抗腫瘍免疫の低下を回復させる —スペルミジンによる脂肪酸酸化活性化機構の解明—

### 概要

老化によりT細胞免疫が低下することは、高齢者にてCOVID19ワクチンが効きにくいこと、がんの発症率が上がること等により知られています。スペルミジン（spermidine: SPD）は生体内ポリアミンであり細胞の生存、増殖、ミトコンドリアの機能維持に必須です。そのため、細胞内には豊富に含まれていますが、加齢とともにその生体内濃度は低下します。

京都大学医学研究科附属がん免疫総合研究センター 本庶佑 センター長、Fagarasan Sidonia 同教授（理化学研究所 生命医科学研究センター粘膜炎免疫研究チーム チームリーダー兼任）、茶本健司 同特定准教授、Al-Habsi Muna 同研究員（National Genetic Center, Ministry of Health, Muscat, Oman 兼任）、東北大学加齢医学研究所 小椋利彦研究室 松本健 助教、京都大学医学研究科岩田研究室 野村紀通 准教授らの共同研究グループは、SPDが若齢T細胞と比較し老化T細胞において減少し、エネルギー産生や脂肪酸酸化等のミトコンドリア機能の低下の原因になっていることを明らかにしました。老化マウスではミトコンドリア不全のため、PD-1阻害抗体治療が無効になっていますが、SPDを補充（併用）することで、がんに対する免疫が回復することを示しました。SPDは試験管内実験にて短時間でミトコンドリア機能を上昇させました。生化学的解析によりSPDはミトコンドリアに存在する脂肪酸酸化を担う酵素（MTP）に直接結合し、その酵素活性を上昇させることが明らかになりました。これらの結果は、老化個体にて免疫力が低下する一因を説明する発見であり、今後がん治療や自己免疫等の免疫関連疾患の機序解明・治療法開発の礎となる研究成果です。

本研究成果は2022年10月27日（現地時刻）に米科学雑誌「Science」のオンライン版に公開されました。



## 1. 背景

哺乳類では、加齢に伴い免疫系が低下します。これは、胸腺の退縮による T 細胞の抗原レパトリーの減少、炎症による細胞代謝の変化、免疫細胞の増殖・分化・生存能力の低下など、複数の要因によるものです。高齢者は重度の感染症やがん罹患することが多く、PD-1 阻害を含むがん免疫療法におけるでは、若年者と比較して有効でない場合が多いです。生体内ポリアミンであるスペルミジン (spermidine: SPD) は加齢とともに減少しますが、SPD の補給は免疫系を含むいくつかの加齢関連病態を改善、または遅らせることが示されています。SPD による免疫系の若返りのメカニズムとして、オートファジー、タンパク質の翻訳活性、ミトコンドリア代謝の強化が知られています。SPD の補給は、動物モデルにおいて抗腫瘍免疫を強化することが報告されていますが、加齢によって引き起こされる T 細胞の免疫力の低下に SPD の欠乏がどのように関連しているのかは、まだほとんど分かっていません。

## 2. 研究手法・成果

**研究手法：** CD8<sup>+</sup>T 細胞（キラーT 細胞）は腫瘍免疫のキープレイヤーであるため、加齢マウスを用いて加齢が CD8<sup>+</sup>T 細胞におけるミトコンドリア代謝やエフェクター機能にどのような影響を与えるかを調べました。また、加齢マウスでは PD-1 阻害抗体によるがん免疫治療が効かなくなりますが、SPD 量の低下が不応答性の原因になり得るかどうかを検討しました。さらに加齢マウスへの SPD 補充によって CD8<sup>+</sup>T 細胞機能が回復するかを検証し、分子生物学的手法を用いて SPD の分子作用機序を明らかにすることを目指しました。

**成果：**細胞内の SPD 総濃度および遊離 SPD 濃度は、加齢マウスの CD8<sup>+</sup>T 細胞において、若齢マウスと比較し約半分であることがわかりました。CD8<sup>+</sup>T 細胞のミトコンドリア活性を測定したところ、高齢 CD8<sup>+</sup>T 細胞は、若齢 CD8<sup>+</sup>T 細胞に比べ、酸素消費率、ATP 産生、脂肪酸酸化 (FAO) 活性が低く、ミトコンドリア活性が損なわれていることがわかりました。高齢マウスでは免疫力低下のため、がんに対する PD-1 阻害抗体免疫療法が無効となりますが、SPD の投与により高齢マウスにおいても治療効果が回復することを明らかにしました。SPD 併用は、若齢マウスにおいても PD-1 阻害抗体の抗腫瘍効果を増強しました。SPD の併用は、治療中における CD8<sup>+</sup>T 細胞の増殖、サイトカイン産生およびミトコンドリア ATP 産生を増強しました。試験管内の試験では、SPD が 1 時間以内にミトコンドリア機能を増強したことから、SPD がミトコンドリア関連タンパク質に直接結合している可能性が示唆されました。そこで生化学的手法を用いて、SPD が結合する T 細胞由来タンパクを探索したところ、SPD は脂肪酸酸化の中心酵素 (mitochondrial trifunctional protein: MTP) に結合することが確認されました。MTP は  $\alpha$  サブユニットと  $\beta$  サブユニットから構成されており、どちらも SPD と結合します。大腸菌で合成・精製した MTP を用いたいくつかの無細胞系アッセイにより、SPD は MTP に強い親和性 ( $K_d = 0.1 \mu M$ ) で結合し、FAO 酵素活性を構造的に変化させ増強することが明らかになりました。MTP  $\alpha$  サブユニットの T 細胞特異的欠失マウスを用いた実験では、SPD による PD-1 阻害抗体の治療増強効果が完全に失われたことより、SPD による T 細胞の抗腫瘍効果増強には MTP 依存的であることが示されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究により、老化によって免疫力が低下する原因の一面を解明することができました。SPD の補充は老化個体における脂肪酸酸化の活性を高め、CD8<sup>+</sup>T 細胞のエフェクター機能を高めます。SPD の補充は、加齢に伴う免疫異常の予防や改善を行うだけでなく、PD-1 阻害療法に反応しないがんに対する戦略の開発を促進する可能性があり、新たな知見を提供するものです。また SPD が脂肪酸酸化を担う酵素に直接結合し、T 細胞の脂肪酸酸化を活性化するという発見は、がん免疫だけでなく自己免疫疾患等の炎症性疾患の機序解明・治療法開発に資する成果です。今後は SPD と PD-1 抗体の併用治療の臨床応用を目指すと同時に、他の疾患に対する影響についても検証します。

## 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ました。

AMED: 20cm0106302, 19gm0710012, 19gm0810001, JP21zf0127004, 22ama221305, MEXT: 150709, 科研費: 21H03087, 18H02425 Tang Prize Foundation, Yanai Fund, 2019 Bristol-Myers Squibb Research Grants, The RIKEN Aging Project Grant, Support from Meiji Holdings Co., Ltd., Meiji Seika Pharma Co., Ltd. Bristol-

Myers Squibb Company

<論文タイトルと著者>

**タイトル： Spermidine activates mitochondrial trifunctional protein and improves antitumor immunity in mice (スベルミジン はミトコンドリアトリファンクショナルプロテインを活性化しマウスモデルによる抗腫瘍免疫を増強する)**

著者：Muna Al-Habsi †<sup>1,2,3</sup>, Kenji Chamoto †<sup>1</sup>, Ken Matsumoto †<sup>4</sup>, Norimichi Nomura †<sup>5</sup>, Baihao Zhang<sup>6</sup>, Yuki Sugiura<sup>7</sup>, Kazuhiko Sonomura<sup>8,9</sup>, Aprilia Maharani<sup>1</sup>, Yuka Nakajima<sup>1</sup>, Yibo Wu<sup>10, 11</sup>, Yayoi Nomura<sup>5</sup>, Rosemary Menzies<sup>1</sup>, Masaki Tajima<sup>3</sup>, Koji Kitaoka<sup>1</sup>, Yasuharu Haku<sup>1</sup>, Sara Delghandi<sup>1</sup>, Keiko Yurimoto<sup>1</sup>, Fumihiko Matsuda<sup>8</sup>, So Iwata<sup>5</sup>, Toshihiko Ogura<sup>4</sup>, Sidonia Fagarasan<sup>\*3,6</sup>, Tasuku Honjo<sup>\*1</sup> † equally contributed to this work

掲載誌：Science DOI： <https://doi.org/10.1126/science.abj3510>