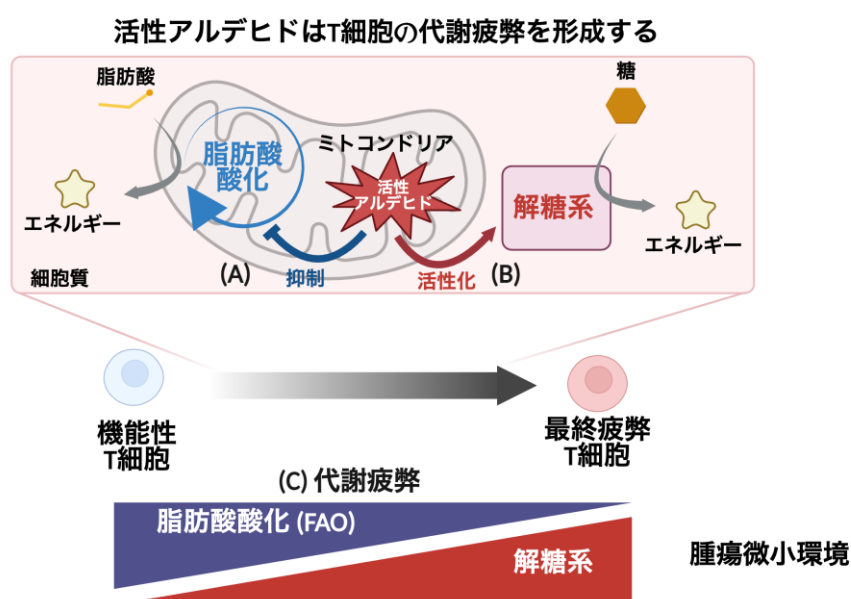


活性アルデヒドによる T 細胞代謝変化と疲弊化の機序解明

—活性アルデヒド蓄積が引き起こす免疫不全の解明—

概要

京都大学大学院医学研究科 茶本健司教授、白康晴同博士課程学生、北岡功次同博士課程学生らの研究グループは、がん免疫療法¹⁾の効果を発揮する腫瘍内 CD8⁺T 細胞²⁾が、疲弊してしまう要因を、細胞エネルギー代謝の視点から解析しました。T 細胞の機能は、分化の促進につながる解糖系³⁾と、長期生存に有利な脂肪酸酸化 (FAO)⁴⁾のバランスによって保たれていますが、疲弊 T 細胞⁵⁾でこの均衡がどのように破綻するのかは未解明でした。研究グループは、腫瘍内最終疲弊 T 細胞⁵⁾が解糖系³⁾に過度に依存し、FAO⁴⁾が大きく低下した「代謝的疲弊⁶⁾」に陥っていることを明らかにしました。その背景には、FAO 低下が引き起こす脂質過酸化⁷⁾と、それによって生じる有害物質「活性アルデヒド⁸⁾」があります。活性アルデヒドはミトコンドリアから産生され、FAO⁴⁾を阻害して解糖系依存性をさらに強める悪循環が存在することを突き止めました。活性アルデヒド⁸⁾の蓄積は T 細胞疲弊⁵⁾を加速させ、分化を促進し抗腫瘍免疫を著しく弱めることも示されました。また、活性アルデヒド⁸⁾や脂質過酸化⁷⁾を抑制する薬剤が PD1 阻害療法⁹⁾の効果を増強することも確認されました。今後、この代謝的悪循環を断つ新たな治療戦略を PD1 阻害療法⁹⁾と組み合わせることで、がん免疫療法¹⁾のさらなる効果向上が期待されます。本成果は、2026 年 1 月 7 日に国際学術誌「Nature Immunology」にオンライン掲載されました。



(A) 腫瘍微小環境における CD8⁺T 細胞では、ミトコンドリアから活性アルデヒドが生成され、ミトコンドリアの脂肪酸酸化 (FAO) 機能を低下させる。(B) 活性アルデヒドは、解糖系経路を活性化。(C) 活性アルデヒドの蓄積は FAO を低下させ、解糖系を促進することで、代謝疲弊を形成する。図はBioRenderにより作成された。

1. 背景

がん免疫療法¹⁾では、CD8⁺T 細胞²⁾が腫瘍を攻撃する中心的な役割を担います。しかし、腫瘍内の T 細胞は徐々に疲弊し、抗腫瘍効果を十分に発揮できなくなることが知られています。疲弊 T 細胞⁵⁾はエネルギー代謝のバランス、特に解糖系³⁾と脂肪酸酸化⁴⁾ (FAO) の比率によって機能が制御されることが示唆されていますが、腫瘍内でこのバランスがどのように崩れるのかは明らかではありません。さらに、腫瘍微小環境では脂質過酸化⁷⁾反応が亢進しており、T 細胞の代謝や機能に悪影響を及ぼす可能性が指摘されています。こうした背景のもと、研究グループは腫瘍内 T 細胞が疲弊化する仕組みを、エネルギー代謝の観点から分子レベルで解明することを目的に、このプロジェクトを立ち上げました。

2. 研究手法・成果

腫瘍内の CD8⁺T 細胞²⁾の疲弊化メカニズムを解析するために、マウスモデルやヒト腫瘍サンプルを用い、T 細胞内のエネルギー代謝の状態を詳しく調べました。具体的には、解糖系³⁾や脂肪酸酸化⁴⁾ (FAO) の活性、ミトコンドリア機能、脂質過酸化⁷⁾によって生じる有害物質「活性アルデヒド⁸⁾」の蓄積を測定しました。また、FAO⁴⁾に関わる酵素を欠損させたマウスや、活性アルデヒド⁸⁾や脂質過酸化⁷⁾を抑える薬剤を用いることで、T 細胞の疲弊化による抗腫瘍免疫への影響も検証しました。その結果、腫瘍内の最終疲弊 T 細胞⁵⁾は FAO⁴⁾が低下し、解糖系³⁾に偏った「代謝的疲弊⁶⁾」に陥っていることが明らかになりました。活性アルデヒド⁸⁾がミトコンドリアに蓄積し、FAO⁴⁾を阻害することで疲弊を悪化させる悪循環が存在することを発見しました。加えて、FAO 酵素を欠損させたマウス由来の腫瘍内 T 細胞では、脂肪酸の過剰な取り込みによって、脂質過酸化⁷⁾が誘発され、活性アルデヒド⁸⁾がより多く蓄積することで、疲弊化が一層加速することも明らかになりました。つまり、FAO⁴⁾が正常に機能することは、活性アルデヒド⁸⁾の蓄積に伴う疲弊化を防ぐうえで重要であることを発見しました。これにより、T 細胞の代謝異常が疲弊化を促進する分子メカニズムが明確になり、PD1 阻害療法⁹⁾の効果を高める新たな治療戦略の開発につながる重要な成果となりました。

3. 波及効果、今後の予定

今回の成果により、腫瘍内 T 細胞の代謝異常を標的とした新たな治療戦略の開発が期待されます。今後は、活性アルデヒド⁸⁾を標的とした代謝的悪循環を断つ治療法を PD1 阻害療法⁹⁾と組み合わせることで、がん免疫療法¹⁾のさらなる効果向上を目指します。さらに、今後は多様な腫瘍タイプおよび患者サンプルを用いた検証を進めるとともに、安全性および有効性の評価を体系的に行い、臨床応用に資する知見の蓄積を図っていく予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療加速化研究事業「活性化アルデヒドを軸とした腫瘍内代謝疲弊の改善とがん免疫治療への応用」(課題番号 JP25ama221330)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (課題番号 JP23KJ1378)、柳井基金、明治ホールディングス株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、島津製作所の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

1. がん免疫療法：患者自身の免疫系を活性化し、がん細胞を攻撃させる治療法。PD1 阻害療法や CTLA-4 阻害療法など、免疫チェックポイント阻害薬が代表的です。
2. CD8⁺ T 細胞：腫瘍細胞やウイルス感染細胞を攻撃する免疫細胞の一種。細胞傷害性 T 細胞とも呼ばれ、抗腫瘍免疫の中心的役割を担います。
3. 解糖系 (Glycolysis)：ブドウ糖を分解して ATP (エネルギー) を生成する代謝経路。短期的な T 細胞活性化や増殖に必要ですが、過度に使用し過ぎると、T 細胞が疲弊化し、短命になることも知られております。
4. 脂肪酸酸化 (Fatty Acid Oxidation; FAO)：脂肪酸を分解して ATP を生成する代謝経路。T 細胞の長期生存やメモリー形成に重要です。
5. 疲弊 T 細胞 (Exhausted T cell)：慢性的な刺激により機能が低下した T 細胞。増殖能やサイトカイン産生能が低下し、腫瘍や慢性感染に対する免疫応答が弱まります。
6. 代謝的疲弊 (Metabolic Exhaustion)：T 細胞の解糖系と FAO のバランスが崩れ、エネルギー供給が不十分になることで生じる疲弊状態。
7. 脂質過酸化 (Lipid Peroxidation)：脂質が酸化され、細胞に有害な活性酸素種やアルデヒドを生じる現象。細胞膜やミトコンドリア機能に影響します。
8. 活性アルデヒド (Reactive Aldehyde)：脂質過酸化の結果生成される有害物質。ミトコンドリアを障害し、T 細胞の解糖系を促進し、脂肪酸酸化を阻害することで疲弊化を促進します。
9. PD1 阻害療法 (PD-1 Blockade Therapy)：T 細胞の抑制シグナルである PD1 を阻害することで、T 細胞の抗腫瘍活性を回復させる治療法。免疫チェックポイント阻害薬の一種です。

<研究者のコメント>

腫瘍内 T 細胞の疲弊化メカニズムを解明する過程では、多くの試行錯誤と困難がありましたが、代謝的悪循環を突き止め、PD1 阻害療法と組み合わせた新しい治療戦略の可能性を示せたことは大きな喜びです。今後は、より多様な腫瘍タイプでの検証を進め、がん免疫療法の効果向上に貢献したいと考えています。(茶本健司)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Active aldehydes accelerate CD8⁺ T cell exhaustion by metabolic alteration in the tumor microenvironment (活性アルデヒドは腫瘍微小環境における代謝変化を介して CD8⁺ T 細胞の疲弊を加速させる)

著者：Yasuharu Haku*, Koji Kitaoka*, Koki Ichimaru, Tomoko Hirano, Jun Wang, Kazuhiro Sonomura, Asuka Maruo, Shuhei Hirose, Yu Wang, Katsuhiko Ito, Tomohiro Kozuki, Keiko Yurimoto, Mai Kiyono, Hidetaka Kosako, Toshi Menju, Hiroshi Date, Takashi Kobayashi, Koichi Omori, Tomonori Yaguchi, Tasuku Honjo, Kenji Chamoto[#]
(* 筆頭共著者、[#] 責任著者)

掲載誌：Nature Immunology DOI：<https://doi.org/10.1038/s41590-025-02370-w>