

公益財団法人 セコム科学技術振興財団  
研究成果報告書

研究課題名

メトホルミンによる腫瘍局所免疫疲弊解除に基づく癌免疫治療

Cancer Immunotherapy by metformin-induced reversion of exhausted T cells in tumor  
microenvironment

研究期間

平成 26 年 4 月 ～ 平成 30 年 3 月

報告年月

平成 30 年 6 月

研究代表者

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野 教授

鵜殿 平一郎

Department of Immunology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and  
Pharmaceutical Sciences  
Heiichiro Udono

## 概 要

免疫治療ががん治療法を大きく変革する時代に入った。標準治療としての化学療法よりも免疫チェックポイント阻害薬の方が生存期間の延長をもたらす。腫瘍内に浸潤した CD8 T リンパ球は、早期にサイトカイン産生能や細胞傷害活性を喪失する、所謂、免疫疲弊と呼ばれる現象のためにがん細胞を攻撃できない。免疫チェックポイント阻害薬は、この疲弊を解除し CD8 T リンパ球の機能を回復させ、腫瘍を退縮に向かわせる。しかしながら、肺がんに対する奏功率は 20%未満であり、その他のがん種に対しても同様である。何故 80%程の患者には効果が見られないのか、詳細は不明である。さらに、医療経済的な問題も看過できない。複数の免疫チェックポイント阻害薬の併用は単剤に比べ優位な相乗効果を示すが、かなり高額になる事実は否めない。現在、この低奏功率と高額医療費の問題を解決すべく、同様に免疫疲弊解除効果を有する低分子化合物の探索がなされている。

我々は、2 型糖尿病治療薬メトホルミンがその候補となりうることを見出した。本剤は極めて安全・安価にも拘らず優れた血糖降下作用を有しており、糖尿病治療の第一選択薬である。メトホルミン服用患者は非服用患者よりも発癌率・癌死亡率が低いことが知られているがその理由は不明であった。がん細胞に対する直接的な増殖抑制効果、インスリンおよびインスリン様増殖因子の低下に伴う間接的な腫瘍抑制機構などがこれまでに提唱されてきた。これに対し、腫瘍に浸潤した CD8 T リンパ球の疲弊解除、即ち免疫を介した効果であることを我々は世界で初めて明らかにした。この事実は驚きをもって迎えられ、現在様々な角度からその検証が試みられている。

昨今、腫瘍免疫学の分野ではエネルギー代謝と免疫細胞の詳細な関係が解明されてきた。それによると、異物排除を担うエフェクター T 細胞や M1 マクロファージは解糖系に依存してその機能を発揮する。しかしながら創傷治癒や免疫寛容を担う制御性 T 細胞 (Treg) や免疫抑制細胞 (MDSCs)、さらには M2 マクロファージまでもが脂肪酸の  $\beta$  酸化に伴う酸化的リン酸化に依存する。腫瘍内では Treg、MDSCs、M2 マクロファージが増殖し、その一方でエフェクター・メモリーとしての CD8 T リンパ球 や M1 マクロファージの数は極めて少ない。つまり、腫瘍に浸潤した免疫細胞の多くが脂質代謝と酸化的リン酸化に依存し、がん細胞のみが多くのグルコースを消費し (ワールブルグ効果) 解糖系に依存する。我々は、メトホルミンによる抗腫瘍効果の分子機構を解明していくうちに、がん細胞と免疫細胞の代謝バランスが改善することを見出した。代謝のバランスを崩しているのは腫瘍微小環境であり、末梢血リンパ球におけるバランスは然程崩れていない。メトホルミンは腫瘍局所に限局して代謝のリプログラミングを行い、その結果、解糖系の上昇した CD8 T リンパ球ががん細胞を攻撃する。一連の代謝改変は、メトホルミンによるミトコンドリア呼吸鎖 complex I の阻害に伴い発生する活性酸素 (ROS) に依存する。ROS は腫瘍内浸潤 CD8 T リンパ球のグルコーストランスポーター Glut1 の発現を上昇し、抗酸化ストレス応答の転写因子 Nrf2 を活性化する。これが細胞増殖を誘導するエネルギーセンサーである mTORC1 を活性化する。

メトホルミンによる代謝改変とそれに連動する分子群は、抗 PD-1 抗体の誘導するシグナル経路と一部交錯するために相乗効果を生む。腫瘍微小環境に特徴的な代謝状態を人為的に改変できれば、個々の分子を制御することなく広範にわたり免疫抑制状態を改善できることが予想される。事実、メトホルミンは Treg、MDSCs をも抑制する。以上の事実を基に、我々はニボルマブとメトホルミンの併用に関する医師主導治験に踏み出した。代謝改変に基づく免疫制御の概念は、癌免疫治療の全く新しい方向性を生み出すことに繋がると考えられる。