

Press Release

2021年9月7日

京都大学アイセムス（高等研究院 物質－細胞統合システム拠点）

PD-1 阻害剤によるがん免疫治療法の効果を高める ミトコンドリア活性化剤

- ・ PD-1 阻害剤を用いたがん免疫療法の効果を高める化合物「EnPGC-1」を開発した。
- ・ がん細胞を攻撃する T 細胞のミトコンドリア産生を上げることで、T 細胞を増加させ、その寿命を伸ばすことができた。
- ・ マウスにおいて、EnPGC-1 と PD-1 阻害を組み合わせた免疫療法を施すと、マウスの生存率が向上した。

京都大学アイセムス（物質－細胞統合システム拠点）のガネシュ・パンディアン・ナマンヴァヤム（Ganesh Pandian Namasivayam）講師、杉山弘（すぎやま・ひろし）連携主任研究者（兼 理学研究科 教授）らの研究グループは、がん細胞を攻撃する T 細胞内に独自に開発した化合物 EnPGC-1 を送り込み、T 細胞内のミトコンドリア^{※1}活性を高め、さらには T 細胞の数を増やすことでマウスの腫瘍に対する攻撃性を高めることに成功しました。

T 細胞はがん細胞の細胞表面にある受容体を標的にして攻撃する一方で、がん細胞はこの T 細胞を不活性化させる分子「PD-L1」を発現しています。この「PD-L1」が、「PD-1」と呼ばれる T 細胞表面の受容体に結合することで、免疫抑制が起こりますが、この結合を阻止するオプジーボなどの治療薬は、がん治療に革命をもたらしました。しかし、がん患者の半数以上で、このがん免疫療法がうまく効かないという課題もあります。原因の一つとして、がん細胞と戦う T 細胞内に、エネルギーを供給するミトコンドリアの数が不足している上に、T 細胞自体の数が不足していることが挙げられます。

そこで、本研究グループは T 細胞のミトコンドリア産生を活性化することにより PD-1 阻害剤を用いたがん免疫療法の効果を高めることを目指し、PGC-1 というミトコンドリアの生合成と代謝に不可欠な遺伝子を標的に研究を進めることにしました。まず、PGC-1 を活性化させる特定の DNA 配列に選択的に結合することのできるピロールイミダゾールポリアミド（PIP）^{※2}をスクリーニングにより選び、それに遺伝子を活性化するための酵素をリクルートする残基を付加して、これを「EnPGC-1」と名付けました。

EnPGC-1 を作用させたマウスでは、T 細胞内のミトコンドリアが活性化することで T 細胞の数を増え、その寿命を伸ばすことに成功しました。また、腫瘍をもつマウスに EnPGC-1 と PD-1 阻害を組み合わせた免疫療法を施すと、マウスにおける抗腫瘍免疫が強まり、生存率が向上しました。

PGC-1 シグナルは、ミトコンドリアによるエネルギー代謝に不可欠であり、これを活性化させる En-PGC-1 は、2 型糖尿病や高脂血症などの他の疾患の治療薬開発に役立つ可能性があります。今後は、目的の細胞以外の DNA に作用することを防ぐため、EnPGC-1 を T 細胞だけに送り込む方法の開発を進める予定です。

本研究成果は、2021 年 9 月 14 日（日本時間）に米国の科学誌「*Cell Chemical Biology*」オンライン版で公開される予定です。

1. 用語解説

- ※1 ミトコンドリアは細胞のエネルギー工場とも呼ばれ、細胞内の代謝において重要な機能を持っている。
- ※2 ピロールイミダゾールポリアミド (Pyrrole-Imidazole Polyamide) はPeter B. Dervanらによって開発されたDNA結合分子であり、本研究グループもPIPの研究を行っている。ユニットの組み換えにより任意のDNA配列を狙えることが最大の特徴であり、抗がん剤などとしての応用が期待される分子である。

2. 研究プロジェクトについて

日本学術振興会 (JSPS): 基盤研究 S (16H06356), 学術変革領域研究 A(20H05936), 基盤研究 B(19H03349)

日本医療研究開発機構 (AMED): 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS, JP20am0101101)

NIH アワード (R01CA236350)

武田科学振興財団; ヒロセ財団

3. 論文タイトル・著者

“Targeted Epigenetic Induction of Mitochondrial Biogenesis Enhances Antitumor Immunity in Mouse Model”

(参考訳: ミトコンドリア生合成の配列選択的エピジェネティック誘導によりマウスモデルにおける抗腫瘍免疫が高まる)

著者: Madhu Malinee, Ganesh Namasivayam Pandian and Hiroshi Sugiyama

Cell Chemical Biology | DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.08.001