

2021年10月7日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
秋田大学大学院医学系研究科

がんが免疫から逃げるのを許さない
クルクミン類縁体 GO-Y030 によるがん免疫療法の効果増強

【研究のポイント】

- クルクミン^{注1}類縁体 GO-Y030 による抗腫瘍効果のメカニズムを明らかにした。
- GO-Y030 と抗 PD-1 抗体^{注2}を併用し、腫瘍周囲に集積する制御性 T 細胞^{注3}の数を減少させた。
- GO-Y030 は免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強する可能性が示された。

【研究概要】

がん治療のための抗 PD-1 抗体を用いた抗腫瘍免疫療法は、がん細胞の周りに集まる免疫細胞 (T 細胞) を活性化させ、がんの増殖や浸潤を抑制する新たな治療法として注目されています。しかし、抗 PD-1 抗体による制御性 T 細胞の活性化をいかにして低下させるかが腫瘍免疫療法の一つの課題となっています。

東北大学大学院医学系研究科の器官解剖学大和田祐二教授、秋田大学大学院医学系研究科腫瘍内科学柴田浩行教授、米国 NIH 粘膜免疫ユニット丸山貴司研究員らのグループは、これまでに、腫瘍免疫を抑える制御性 T 細胞をクルクミン類縁体である GO-Y030 が抑制することを見出していました。今回、抗 PD-1 抗体を用いた抗腫瘍免疫療法^{注4}に GO-Y030 を併用することで、抗 PD-1 抗体の効果が増強することをマウスモデルで示しました。本研究を発展させることで、腫瘍免疫療法の効果をさらに向上させ、有効な治療法の確立に寄与することが期待されます。

本研究成果は、2021年9月16日に Cancer Science 誌 (電子版) に掲載されました。

【研究内容】

がん治療のための抗 PD-1 抗体を用いた抗腫瘍免疫療法は、がん細胞の周りに集まる免疫細胞（T 細胞）を活性化させ、がんの増殖や浸潤を抑制する新たな治療法として注目されています。しかし、ある種のがんでは、免疫を抑制する機能を持つ制御性 T 細胞を抗 PD-1 抗体が活性化してしまい、その結果、がんに対する治療効果を減弱させてしまうことが問題となっていました。したがって、いかにして抗 PD-1 抗体による制御性 T 細胞の活性化を低下させるかが腫瘍免疫療法の一つの課題となっています。

ポリフェノール化合物のひとつであるクルクミンには、これまでに、種々の悪性腫瘍に対する化学的予防剤および化学療法剤としての可能性が示されていました。クルクミン類縁体である GO-Y030 は（図 1）、本共同研究者である柴田らによって開発された新規化合物で、クルクミンより高い抗腫瘍活性を示すことが報告されていましたが、GO-Y030 が腫瘍を抑制するメカニズムについては不明な点が多いままでした。

本研究において、東北大学大学院医学系研究科の器官解剖学大和田祐二教授、秋田大学大学院医学系研究科腫瘍内科学柴田浩行教授、米国 NIH 粘膜免疫ユニット丸山貴司研究員らのグループは、GO-Y030 が腫瘍を抑制するメカニズムを解明しました。GO-Y030 は、制御性 T 細胞が免疫を抑制するために重要な細胞内シグナルの活性を低下させることで、制御性 T 細胞の免疫抑制作用を阻害していることが明らかになりました。さらに GO-Y030 には、がん細胞から産生される L-乳酸産生を低下させ、L-乳酸による制御性 T 細胞機能の阻害も抑制していることも分かりました。腫瘍を移植したマウスモデル実験では、抗 PD-1 抗体と GO-Y030 の併用により、がん細胞周囲に集積する制御性 T 細胞の数を減少させることに成功しました。このように、GO-Y030 は制御性 T 細胞とがん細胞の双方に作用し、腫瘍免疫療法の効果を増強する可能性が示されました（図 2）。

結論：本研究を発展させることで、腫瘍免疫療法の効果をさらに向上させ、有効な治療法の確立に寄与することが期待されます。

支援：本研究は、文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究（萌芽）（大和田）、日本医療研究開発機構（シーズ A）（柴田）の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. クルクミン：ショウガ科植物のウコンの根に含まれる成分で、抗酸化効果や肝機能改善効果などが知られている。
- 注2. 抗 PD-1 抗体：T 細胞上の免疫抑制シグナル分子 PD1 に結合し T 細胞の活性化抑制を解除する。
- 注3. 制御性 T 細胞：T 細胞の一種で、自己免疫の防止や炎症の抑制に重要な役割を担う。一方で、がん細胞が免疫系細胞からの攻撃を逃れるための免疫逃避の原因となることが知られている。
- 注4. 抗腫瘍免疫療法：免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1 抗体によりエフェクターT 細胞上の PD-1 をブロックし、がん細胞の PD-L1 との結合を阻害することで、がん細胞が免疫細胞の攻撃から逃れることを防ぐ。

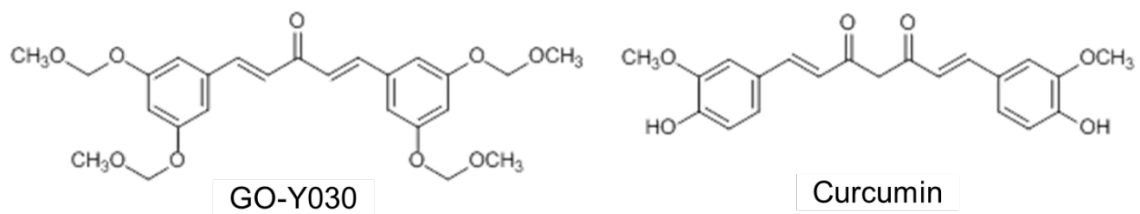


図 1. GO-Y030 (左) とクルクミン (右) の構造 (Hutzen et al., Int J Oncol, 2009 より引用)

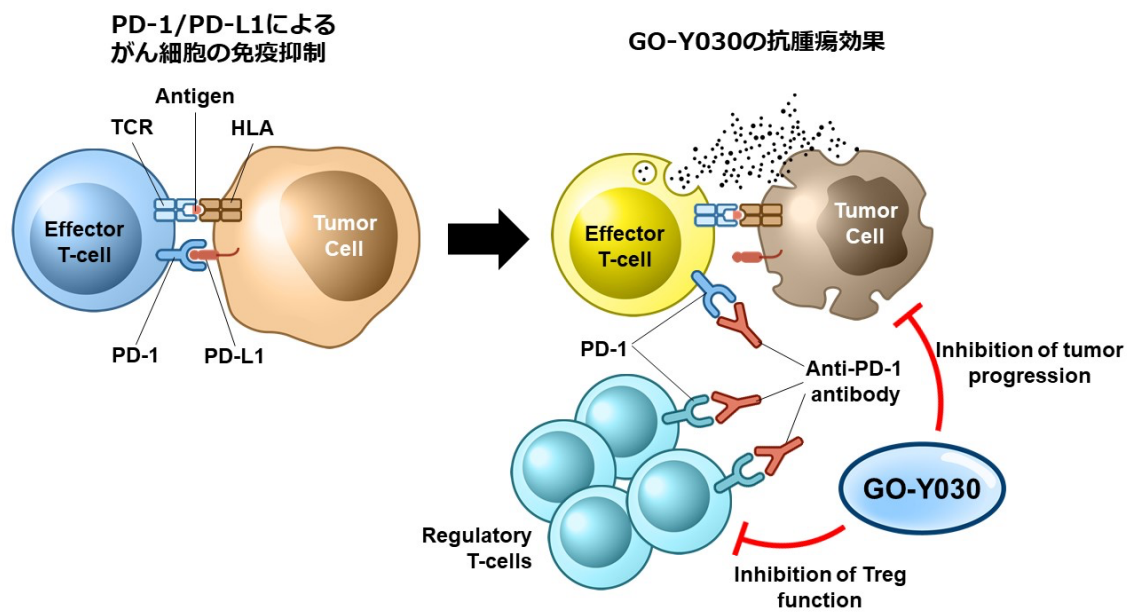


図 2. GO-Y030 の抗腫瘍効果

GO-Y030 は、がん細胞の増殖を直接抑制するほか、制御性 T 細胞の機能制御を介して、抗 PD-1 抗体によるがん免疫療法の効果を増強する。

【論文題目】

Title: Curcumin analog GO-Y030 boosts the efficacy of anti-PD-1 cancer immunotherapy.

Authors: Takashi MaruYama, Shuhei Kobayashi, Hiroyuki Shibata, WangJun Chen W, Yuji Owada.

タイトル：「クルクミンアナログ GO-Y030 は抗 PD-1 抗体によるがん免疫療法の効果を増強する」

著者：丸山貴司、小林周平、柴田浩行、WanJun Chen、大和田祐二

掲載誌名：Cancer Science, in press

DOI: 10.1111/cas.15136.

【研究者情報】

医学系研究科器官解剖学分野 教授 大和田祐二

<https://organ-anatomy.med.tohoku.ac.jp/>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野

教授 大和田 祐二

電話番号：022-717-8039

Eメール：owada@med.tohoku.ac.jp

秋田大学大学院医学系研究科腫瘍内科学

教授 柴田 浩行

電話番号：018-884-6262

Eメール：hiroyuki@med.akita-u.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-8032

Eメール：press@pr.med.tohoku.ac.jp

秋田大学広報課

電話番号：018-889-3018

ホームページ内の「取材の申し込み」より、ご連絡願います

URL：<https://spau.akita-u.ac.jp/honbu/inquiry/coverage.html>