

令和 2 年 4 月 23 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19598

研究課題名(和文)メトホルミンによる酸化ストレス応答と新免疫監視研究

研究課題名(英文)Metformin-induced oxidative stress response mediates anti-tumor immunity

研究代表者

鶴殿 平一郎(Heichiro, Uono)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：50260659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病治療薬メトホルミン(Met)と抗PD-1抗体の併用効果のメカニズムについて解析を行った。Met投与によりCD8TILsはROS依存性に解糖系が亢進し、さらにNrf2依存性にmTORC1が活性化されて細胞増殖を起こすことを明らかにした。抗PD-1抗体はさらに解糖系を亢進させ、Nrf2とmTORC1をさらに上昇させて細胞増殖を促し、抗腫瘍免疫応答を底上げする。Nrf2コンディショナルKOマウスではMetおよびMetと抗PD-1抗体の併用効果は消失する。一方、IFN γ 等のサイトカイン産生は、解糖系のみ依存し、Nrf2とmTORC1の阻害剤ではキャンセルされないことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

固形がんの治療に免疫チェックポイント阻害薬など、免疫療法が効果があることが明らかになっているが、まだ十分とは言えない。メトホルミンなどの既存薬と抗PD-1抗体の併用は有意な相乗効果を示し、その分子メカニズムの解明は今後の免疫療法の発展のためにも重要な研究である。本研究課題は、この部分のかなりの詳細部分を明らかにしたものであり、今後の免疫療法への発展の基礎的知見を提供することから、社会的な貢献大であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The underlying mechanism of synergistic effect of metformin (Met), type 2 diabetes drug, and anti-PD-1 Ab, was investigated. Met administration induced ROS-dependent activation of glycolysis of CD8TILs, which connects with activation of both Nrf2 and mTORC1, leading to the enhanced cell proliferation. In Nrf2 conditional KO mice, the effect of Met and the combination therapy was canceled. On the other hand, IFN γ production of CD8TILs was solely dependent on glycolysis but not on Nrf2 and mTORC1.

研究分野：免疫学

キーワード：免疫疲弊 酸化ストレス応答 免疫代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

活性酸素 (ROS) は種々の分子を酸化し老化を早め、癌化を誘発すると言われ、アンチエイジング領域では ROS を如何に消し去るか、如何に発生させないか、という部分に焦点をあてる。一方で、昨今の特に免疫学や癌研究では ROS 自体は重要なシグナル伝達分子であるという報告が散見される。興味深いことに、2 型糖尿病患者はランニング等の運動により検査値が改善するが、抗酸化剤 (ビタミン E) を大量に服用すれば運動効果は消失する (PNAS, 2009)。また、線虫は 2 型糖尿病治療薬 (メトホルミン) によりミトコンドリアストレスを与え H_2O_2 が体内に上昇した場合に寿命が延長するという研究があるが、これも抗酸化剤 N-アセチルシステイン (NAC) により効果が消失する (PNAS, 2014)。 H_2O_2 はレドックス制御酵素 peroxiredoxin (PRDX-2) を活性化し、続いて抗ストレス応答に関わる遺伝子群が活性化されて寿命延長に繋がる。米国 FDA がメトホルミンによる寿命延長の臨床試験を許可したことは記憶に新しい。Met の標的分子はミトコンドリア呼吸鎖の complex I (CI) であり、CI はクエン酸回路により産生された NADH 由来の電子 e^- の輸送に関わり、最終的に ATP の産生に繋がる。Met は CI を抑制するので ATP 産生は抑制される。一方、移送を阻害された e^- はマトリックスの方へ逆流して酸素と結合し、スーパーオキシド $O_2\cdot^-$ となる。 $O_2\cdot^-$ はスーパーオキシド・ディスムターゼ (SOD) の働きで過酸化水素 H_2O_2 になる。つまり Met の服用により細胞の中で最初に起こる重要な生物学的事項は活性酸素 (ROS) の産生である。我々がこれまでに発見したメトホルミンによる固形癌の退縮と抗酸化剤 (NAC) による効果の消失 (癌の増大) という事実、その根底にある免疫細胞の解糖系亢進と細胞質 Ca^{2+} の上昇、細胞質 Ca^{2+} の維持は転写因子 NFAT の核内移行を促進し、CD8T 細胞の再起動を促すという一連の流れの中に ROS を消去するための抗酸化ストレス応答が存在することに気づいた。以上の経緯の延長線上に、本研究課題の着想に至った。

2. 研究の目的

メトホルミン (Met) はマメ科の植物ガレガソウに由来し、ヨーロッパでは中世以前から民間療法の薬草として 2 型糖尿病 (T2D) の治療に使われた。ガレガソウ中の「グアニジン」が血糖降下を起こすことがわかり、毒性を軽減するためにグアニジンを 2 個結合させた化合物が Met である。1994 年に FDA が安全性を確認して認可され、現在は T2D の第一選択薬になった。大規模疫学調査により Met 服用の T2D 患者は Met 以外の治療をした患者に比べ、発癌率・癌死亡率の優位な低下が認められた (BMJ, 330(7503): 1304, 2005)。そのメカニズムにつき癌幹細胞が Met で抑制・死滅する可能性が指摘されていた (Cancer Res, 69(19): 7507, 2009)。これに対し我々は、マウス同系のシステムで Met の自由飲水のみで一旦生着した固形腫瘍 (放射線白血病 RLMale1) の完全退縮をみた。T 細胞欠損マウス (SCID) では効果は消失した (PNAS, 112(6): 1809, 2015)。つまり免疫を介した腫瘍拒絶反応であった。飲水中 Met 濃度は 5mg/ml であり、その時の血中濃度 ($1.7 \mu\text{g/ml}$) は Met 服用患者と同じレベル ($0.5 \sim 2 \mu\text{g/ml}$) である (Cancer Prev Res, 3: 1066, 2010)。腫瘍内浸潤 CD8T 細胞 (CD8TIL) はそれまではセントラル・メモリー (TCM) 優位であったものがエフェクター・メモリー (TEM) 優位に変化し、TEM は IL-2、TNF、IFN の同時産生能 (多機能性) を有していた。ほとんどの CD8T 細胞がアポトーシスに陥ることなく存在し、免疫疲弊から完全に脱却していた。TEM はデオキシグルコース (NBDG) を活発に取り込むことより、解糖系の亢進が考えられた。

免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体によっても T 細胞の解糖系が上昇する (Cell, 162: 1229, 2015)。我々は、Met と抗 PD-1 抗体の併用は単独使用の場合と比べて明らかに腫瘍退縮効果が高いことを観察した (図 1)。Met と抗 PD-1 抗体の使用は CD8TIL のグルコーストランスポーター Glut-1 の発現を同レベルに上昇させるが、併用しても特段に Glut1 発現が上昇しない。この事実は解糖系亢進に加えて両者の相乗効果を生み出す未確認のメカニズムが存在することを示唆している。

癌微小環境内では極端な低グルコースのためエフェクター CD8T 細胞は糖を利用できない。さらに免疫チェックポイントによる負のシグナルが加わり、その代謝はクエン酸回路と酸化リン酸化 (OXPHOS) に大きく傾いている。この状態が免疫疲弊である。Met はミトコンドリア呼吸鎖の Complex I を抑制する結果、電子 e^- はマトリックス側に逆流し酸素と結合して H_2O_2 (ROS) ができる。ROS は蓄積すると有害なため CD8T 細胞は急遽 Glut-1 を発現し解糖系を作動させ、我々の予備的実験結果によればペントースリン酸経路を起動し NADPH によって ROS を消去すると考えられる。一連の抗酸化ストレス応答は Met による抗腫瘍効果を説明できる可能性があり、ROS 起点の新しい免疫監視機構を検証する。

担癌マウスに Met と同時に抗酸化剤 N-アセチルシステイン (NAC) を飲水投与で与えたところ (NAC は ROS を消去する) Met の効果は消失し、多機能性を有する CD8TIL も消失した。一方、免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体による効果は NAC の投与で全く減弱せず、CD8TIL の機能も保たれたままであった。即ち、Met の抗腫瘍効果は ROS 依存性であり抗 PD-1 抗体による効果は ROS 非依存性といえる。両者は解糖系亢進をもたらすが、そこに至る経路は全く異なっており、そのことが相乗効果を生み出すと考えられ

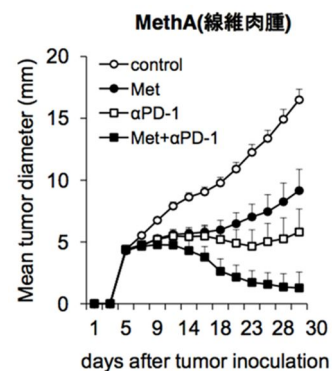


図 1

る。以上の経緯から、Met-ROS-代謝改変（解糖亢進）-免疫疲弊解除という一連事象の関係性の解明は、腫瘍局所における免疫監視と寛容のメカニズムを探る上で極めて重要と考えられる。

3. 研究の方法

(1) CD8TIL の ROS-代謝-T 細胞機能解析

腫瘍浸潤 CD8T 細胞 (CD8TIL) を *ex vivo* でそのまま染色しても Glut-1 発現や ROS の蓄積を検出することは難しいが、我々はある手法を用いそれを可能にした。Met ないし抗 PD-1 抗体投与群ではコントロール群と比較して Glut-1 が優位に上昇することを見出し、同時に ROS の産生も同様の手法で検出できることを確認した。即ち、解糖系と ROS 産生をフローサイトメーターによる 2 次元展開にてリアルタイムに解析する手法を確立している。解糖系から分岐するペントースリン酸経路ではリボース（核酸合成に必要）産生と NADPH 産生が主に行われる。NADPH 依存性に過酸化水素 H_2O_2 (ROS) は消去される。従って、我々の手法によれば ROS の蓄積・消去と連動する Glut-1 発現の関係性が一目瞭然となる。さらにペントースリン酸経路への分岐に関わる酵素 G6PDH、抗酸化ストレス応答の起点となる Nrf2、さらに Nrf2 により発現が上昇する HO-1 の阻害剤、抗酸化剤の還元型グルタチオン、また AMPK 阻害剤等を組み合わせることにより、抗酸化ストレス応答と ROS および解糖系との関係も解析できる。サイトカイン多機能性のモニタリングも併用可能であり ROS-代謝-T 細胞機能連関を解析する。

Preliminary の CD8TIL 解析結果について、コントロール担癌 (MethA) マウスの CD8TIL では、ROS の蓄積はみられるが Glut-1 の発現はない。Met 投与または抗 PD-1 抗体投与により ROS および Glut1 の両方が発現してくるが、発現パターンは明らかに異なる。Met では Glut1 の発現が高い程逆に ROS の蓄積が少なくなるが、抗 PD-1 抗体の場合は Glut1 の発現が高い程 ROS の蓄積は多い。この結果は、Met の場合は解糖系亢進と同時に ROS を消去するための抗酸化ストレス応答が発動している可能性があり、抗 PD-1 抗体の場合は作動しておらず、ROS は蓄積し続ける可能性が考えられる。ROS 蓄積は早晚、細胞に障害が起こる可能性がある。Met と抗 PD-1 抗体の併用は、単剤に比べて優れた抗腫瘍効果をもたらすが、これは抗 PD-1 抗体による TCR シグナル復活とそれに伴う解糖系促進効果、これに加えて Met による ROS 消去機構が加わることが一つのメカニズムである可能性がある。上記 CD8TIL の解析手法を用い、Nrf2、HO-1、G6PDH、AMPK 等に対する阻害剤およびグルタチオンを加えた場合の ROS と Glut1 の発現パターン解析を行う。Met の場合の予備実験ではグルタチオン添加で ROS および Glut1 の発現は全て消失した。つまり ROS 依存性に Glut1 が発現上昇すると考えられる。また、Met では Glut-1(+)/ROS(-) の集団に非常に高い HO-1 の発現が観察されたことより、やはり抗酸化ストレス応答の関与が強く示唆される。これを Met、抗 PD-1 抗体投与群で比較検討を行い両者の解糖系亢進に至る経路の差異を明確にする。

(2) 遺伝子発現およびエピジェネティクス解析

Met 依存性の ROS 産生に伴う代謝リプログラミングと、それに続くサイトカイン産生能の亢進は、恐らくエピゲノム変化に伴う遺伝子発現の変化がそれを支えていると考えられる。そこで CD8TIL を 100 個/well で数 well ずつ sorting し (ソニーのセル・ソーターを用いる) 微量 RNA-seq を行い網羅的な遺伝子発現解析を行う。特にミトコンドリア遺伝子、抗酸化ストレス関連遺伝子、解糖系関連遺伝子について注意深く検討を重ねる。Met あるいは抗 PD-1 抗体により腫瘍局所で再起動した CD8TIL の遺伝子の発現に大きな違いがあることが予想される。さらに Nrf2 抗体を用いたクロマチン免疫沈降と Chip-seq あるいは Chip on Chip を用いて遺伝子を同定し、Met と抗 PD-1 抗体投与群を比較する。さらに関連する遺伝子についてはエピゲノム変化 (DNA メチル化、ヒストンアセチル化) を解析する。

(3) HO-1^{fl/fl} を用いグランザイム-Cre マウスと交配し、活性化 CD8T 細胞特異的に HO-1 を欠損するマウスを作成して一連の実験を行い、抗酸化ストレス応答の関与を証明する。

4. 研究成果

(1) Met 依存性の抗腫瘍効果は NAC または GSH の *in vivo* 投与によりキャンセルされたが、抗 PD-1 抗体による抗腫瘍効果は全く影響を受けなかったことより、Met 効果は活性酸素依存性であることが明確になった。担がんマウス治療開始 3 日目に腫瘍塊を回収し、培養液にて 6 時間培養することで CD8TILs の Glut-1 が明らかに上昇する。この Glut-1 上昇反応に際し、Met 依存性の場合には GSH の *in vitro* 添加で完全に抑制されるが、抗 PD-1 抗体依存性の場合には全く抑制されなかった。即ち、Met 依存性の Glut-1 上昇 (解糖系亢進) は、活性酸素依存性である。また、PMA 刺激による CD8TILs の IFN 産生は、Met 依存性の場合には活性酸素および解糖系依存性であるが、抗 PD-1 抗体の場合には、解糖系依存性であるものの、活性酸素には全く依存しなかった。Met 依存性の場合、6 時間培養することで CD8TILs の mTORC1 活性 (リン酸化 S6 蛋白の発現) p62 分子発現、Ki67 がコントロールマウスの CD8TILs の場合と比較し優位に上昇しており、増殖反応が盛んであることが明らかになった。これらの分子の上昇は、mTORC1 阻害剤のラパマイシン、グルタミンオリシス阻害剤、Nrf2 阻害剤、GSH、解糖系阻害剤 2DG にて同様に抑制された。一方、IFN 産生は、GSH、解糖系阻害剤 2DG のみにてキャンセルされた。

抗 PD-1 抗体依存性の場合における CD8TILs のリン酸化 S6 蛋白、p62、Ki67 の上昇は軽微であ

ったが、Met+抗 PD-1 抗体の場合は、Met 単独の場合を明らかに凌駕しており、併用療法の効果は腫瘍内における細胞増殖の亢進によるところが大きいと考えられた。

その他、Met の場合には H0-1 および Nrf2 の発現上昇が認められ、ペントースリン酸経路の作動が明らかであった。H0-1 および Nrf2 の発現上昇は、NAC または GSH 処理により消失し、さらに解糖系阻害剤 2DG によってもキャンセルされた。即ち、Met により解糖系依存性に Nrf2 依存性の抗酸化反応が起動し、細胞内活性酸素の除去にあたっていることが考えられた。Met 依存性の IFN 産生は、活性酸素依存性の解糖系亢進のみに依存しており、mTORC1、Nrf2、グルタミノリシスには依存していなかった。即ち、サイトカイン産生と細胞増殖は解糖系依存性であるものの、異なる経路を使用していると考えられる。

(2) コントロール、Met 投与群、抗 PD-1 抗体投与群、Met+抗 PD-1 抗体投与群の計 4 群における CD8TILs と腫瘍細胞における RNAseq 解析を行った。各治療群により遺伝子発現は変化しており、とりわけ併用群では IFN とそれに反応した多くの転写因子群が認められた。これは CD8TILs と腫瘍細胞双方において認められた。

(3) H0-1KO マウスのかわりに、Nrf2 コンディショナルマウスを作成した。本マウスにおける CD8TILs では H0-1 の発現上昇は消失していた。また、Met 依存性及び併用による抗腫瘍効果は消失していた。さらに、CD8TILs のリン酸化 S6 蛋白、p62、Ki67 の上昇は完全に消失していた。即ち、腫瘍内における CD8TILs の増殖は、Nrf2 依存性であることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirayama T, Nagata Y, Nishida M, Matsuo M, Kobayashi S, Yoneda A, Kanetaka K, Uono H, Eguchi S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Metformin Prevents Peritoneal Dissemination via Immune-suppressive Cells in the Tumor Microenvironment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4699 ~ 4709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahara M, Uono H, Okada H. (他16名)	4. 巻 9
2. 論文標題 Berberine improved experimental chronic colitis by regulating interferon- γ and IL-17A-producing lamina propria CD4 ⁺ T cells through AMPK activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48331-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uehara T, Eikawa S, Nishida M, Kunisada Y, Yoshida A, Fujiwara T, Kunisada T, Ozaki T, Uono H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Metformin induces CD11b ⁺ -cell-mediated growth inhibition of an osteosarcoma: implications for metabolic reprogramming of myeloid cells and anti-tumor effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 187 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kubo T, Ninomiya T, Hotta K, Kozuki T, Toyooka S, Okada H, Fujiwara T, Uono H, Kiura K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Study Protocol: Phase-Ib Trial of Nivolumab Combined With Metformin for Refractory/Recurrent Solid Tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Lung Cancer.	6. 最初と最後の頁 e861-e864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2018.07.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajiwara C, Kusaka Y, Kimura S, Yamaguchi T, Nanjo Y, Ishii Y, Udono H, Standiford T. J, Tateda K.	4. 巻 200
2. 論文標題 Metformin Mediates Protection against Legionella Pneumonia through Activation of AMPK and Mitochondrial Reactive Oxygen Species.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 623-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1700474.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyakoda M, Bayarsaikhan G, Kimura D, Akbari M, Udono H, Yui K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Metformin Promotes the Protection of Mice Infected with Plasmodium yoelii Independently of T Cell Expansion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02942. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bhatia A, O' Brien K, Guo J, Gor V, Kajiwara C, Chen M, Woodley D, Udono H, Wei Li	4. 巻 138
2. 論文標題 Extracellular and Non-Chaperone Function of Heat Shock Protein-90 alpha (Hsp90) is Required for Skin Wound Healing.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 423-433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2017.08.043.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kunisada Y, Eikawa S, Tomonobu N, Domae S, Uehara T, Hori S, Furusawa Y, Hase K, Sasaki A, Udono H.	4. 巻 25
2. 論文標題 Attenuation of CD4+CD25+regulatory T cells in the tumor microenvironment by metformin, a type 2 diabetes drug.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 154-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.10.009.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計48件(うち招待講演 34件/うち国際学会 14件)

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 代謝から読み解く腫瘍免疫研究
3. 学会等名 第30回日本医学会総会2019中部(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, metformin, drives metabolic reprogramming in tumor microenvironment, leading to manifestation of anti-tumor immunity.
3. 学会等名 第26回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム(MMCB2019)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, metformin, drives metabolic reprogramming in tumor microenvironment, leading to sustained anti-tumor immunity.
3. 学会等名 第5回腫瘍微小環境に関する北京国際シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, metformin, drives metabolic reprogramming in tumor microenvironment, leading to sustained anti-tumor immunity
3. 学会等名 FUDAN UNIVERSITY Seminar(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, metformin, drives metabolic reprogramming in tumor microenvironment, leading to sustained anti-tumor immunity.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田充香子、鶴殿平一郎
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, Metformin, drives metabolic reprogramming of tumor microenvironment, leading to inhibition of tumor growth
3. 学会等名 Keystone Symposia in Florence (ITALIA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田充香子、鶴殿平一郎
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, Metformin, drives metabolic reprogramming of tumor microenvironment, leading to inhibition of tumor growth
3. 学会等名 Keystone Symposia in Keystone (USA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎、西田充香子
2. 発表標題 腫瘍免疫再起動におけるメトホルミンと免疫チェックポイント阻害薬の作用機構
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heiichiro Udono
2. 発表標題 Metabolic reprogramming of tumor microenvironment leads to immune-mediated tumor growth inhibition
3. 学会等名 The 6th JCA-AACR Joint Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heiichiro Udono
2. 発表標題 Metabolic reprogramming of tumor microenvironment leads to immune-mediated tumor growth inhibition
3. 学会等名 第77回日本癌学会基調講演(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heiichiro Udono
2. 発表標題 Metformin drives metabolic reprogramming of tumor microenvironment, leading to inhibition of tumor growth
3. 学会等名 The 45th NAITO CONFERENCE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heiichiro Udono
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, Metformin, drives metabolic reprogramming of tumor microenvironment, leading to inhibition of tumor growth
3. 学会等名 RIKEN IMS-JSI International Symposium on Immunology 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝変化によるがん免疫治療研究
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 レドックスと代謝変化によるがん免疫研究
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 ストレスが拓く腫瘍微小環境の代謝変化とがん免疫治療への応用
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第35回大会教育講演(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heichiro Udono
2. 発表標題 Anti-diabetes drug, Metformin, drives metabolic reprogramming of tumor microenvironment, leading to inhibition of tumor growth
3. 学会等名 The 4th RIKEN-Tsinghua Joint Symposium(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Heiichiro Udono
2. 発表標題 Metabolic competition between tumor infiltrating CD8T lymphocytes and tumor cells determines the growth of the tumor
3. 学会等名 The First International Symposium on Immunology and Cancer in Okayama (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 免疫代謝から視るがん病態とその克服
3. 学会等名 第12回 In Vivo 実験医学シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍内CD8T細胞の代謝制御による免疫疲弊解除
3. 学会等名 第59回日本肺がん学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 代謝から読み解く腫瘍免疫学ーがん治療への異次元戦略ー
3. 学会等名 慶応義塾大学大学院特別講義(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 癌と免疫の対峙を代謝で読み解く腫瘍免疫学
3. 学会等名 第13回中部大学ライフサイエンスフォーラム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 メトホルミンによる腫瘍微小環境の代謝改変と抗腫瘍免疫応答
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝改変とがん免疫治療への応用
3. 学会等名 第72回日本栄養・食料学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境における代謝と免疫
3. 学会等名 AIR in Sapporo -Angiogenesis & Immunology Research- (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境におけるエネルギー代謝と免疫
3. 学会等名 中外製薬社内勉強会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 ストレスが拓く腫瘍微小環境の代謝変化とがん免疫治療への応用
3. 学会等名 三重大学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝制御による固形がん治療研究
3. 学会等名 腫瘍医学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝から読み解くがん免疫研究
3. 学会等名 10 Expert Seminar in Osaka（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎、西田充香子
2. 発表標題 ストレスが拓く腫瘍微小環境の代謝変化とがん免疫治療研究への応用
3. 学会等名 第13回臨床ストレス応答学会大会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 メトホルミン研究から学んだこと
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 免疫代謝の新潮流
3. 学会等名 腫瘍免疫学の集い(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝変化とがん免疫治療
3. 学会等名 第2回大分県腫瘍・血液内科懇話会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榮川伸吾、鶴殿平一郎
2. 発表標題 がん微小環境におけるT細胞の代謝疲弊
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村裕司、榮川伸吾、野島一郎、藤原俊義、鶴殿平一郎
2. 発表標題 胃癌患者末梢血中CD8 T細胞の多機能性と代謝の解析
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野島一郎、榮川伸吾、友信奈保子、木村裕司、渡邊元嗣、鶴殿平一郎
2. 発表標題 2型糖尿病患者CD8陽性T細胞におけるメトホルミンの影響
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 Metabolic Status of Immune Cells links with anti-Tumor Immunity
3. 学会等名 第36回札幌国際がんシンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鵜殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝変化によるがん免疫リポート
3. 学会等名 第3回日本骨免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村裕司、榮川伸吾、藤原俊義、鵜殿平一郎
2. 発表標題 胃癌患者抹消血中CD8T細胞の多機能性と代謝の解析
3. 学会等名 第21回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鵜殿平一郎、榮川伸吾、西田充香子
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝変化によるがん免疫治療研究
3. 学会等名 第5回がん代謝研究会 in札幌
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鵜殿平一郎、榮川伸吾、國定勇希
2. 発表標題 メトホルミンによる腫瘍浸潤制御性T細胞の抑制
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鶴殿平一郎、榮川伸吾、國定勇希、上原健敬、渡邊元嗣、木村裕司、佐々木朗、尾崎敏文、豊岡伸一、藤原俊義
2. 発表標題 腫瘍浸潤免疫細胞の代謝は抗腫瘍免疫応答を制御する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榮川伸吾、友信奈保子、山下奈穂子、野島一郎、木村裕司、宮本学、福田真嗣、長谷耕二、鶴殿平一郎
2. 発表標題 メトホルミンはアミノ酸代謝を介してCD8T細胞の好氣的解糖を促進する
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村裕司、榮川伸吾、鶴殿平一郎、藤原俊義
2. 発表標題 胃癌患者における末梢血中CD8T細胞の多機能性と代謝の解析
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國定勇希、榮川伸吾、友信奈保子、銅前昇平、上原健敬、堀昇平、古澤之裕、長谷耕二、佐々木朗、鶴殿平一郎
2. 発表標題 2型糖尿病薬メトホルミンによる腫瘍内制御性T細胞の機能抑制
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Kimura, Shingo Eikawa, Toshiyoshi Fujiwara, Heiichiro Uono
2. 発表標題 Analysis of multifunctionality and metabolism of peripheral blood CD8+ T cells in gastric cancer patients
3. 学会等名 第5回国際サイトカイン・インターフェロン学会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境の代謝変化によるがん免疫レポート
3. 学会等名 第12回臨床ストレス応答学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田充香子、山下奈穂子、鶴殿平一郎
2. 発表標題 抗酸化ストレス応答はメトホルミンによる抗腫瘍効果を誘導する
3. 学会等名 第12回臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mikako Nishida, Heiichiro Uono
2. 発表標題 Anti-oxidative stress response is involved in Metformin-induced anti-tumor immunity
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 免疫細胞の機能増強方法及び免疫細胞の多機能性評価方法	発明者 鵜殿平一郎、榮川伸吾、豊岡伸一	権利者 国立大学法人 岡山大学
産業財産権の種類、番号 特許、6629211	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ビッグアニド系抗糖尿病薬と免疫抑制因子解除剤又は共刺激受容体作動薬との併用による免疫能異常に伴う疾患の治療及び/又は予防	発明者 鵜殿平一郎、榮川伸吾、豊岡伸一	権利者 国立大学法人 岡山大学、小野薬品工業株式会
産業財産権の種類、番号 特許、6672217	取得年 2020年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	長谷 耕二 (Hase Koji) (20359714)	慶応義塾大学・薬学部・薬学研究科・教授 (32612)	