

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04033

研究課題名（和文）腫瘍と免疫細胞の対峙を代謝で読み解く腫瘍微小環境研究

研究課題名（英文）Metabolism-based dissection of tumor microenvironment infiltrated by immune cells

研究代表者

鶴殿 平一郎 (UDONO, Heiichiro)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：50260659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,700,000円

研究成果の概要（和文）：抗PD-1抗体による抗腫瘍効果は、2型糖尿病治療薬メトホルミンとの併用により増強されることを我々は発見した。そのメカニズムの一つとして、腫瘍浸潤CD8T細胞（CD8TIL）の著しい増殖反応とIFN産性能の上昇を見出した。この反応はメトホルミンによるCD8TIL内のNrf2/mTORC1/p62分子群を介した抗酸化ストレス応答（活性酸素消去反応）の一環として起る現象と考えられた。本研究は、メトホルミンによる抗腫瘍効果の全く新しいメカニズムを解明したことになる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病治療薬メトホルミンの長期服用を行なった糖尿病患者は、メトホルミン以外の薬で治療を行なった患者よりも発癌率が低く、また生存期間の延長が認められることがわかっていたが、その理由は不明であった。本研究により、メトホルミンは腫瘍に浸潤したエフェクターCD8T細胞に直接働きかけ、その増殖能とインターフェロン産性能を促進すること、また、その詳細の分子機構が明らかにされた。免疫系を介した、メトホルミンの新たな抗腫瘍メカニズムの一旦を解明したものであり、所謂、ドラッグ・リポジショニングに道を開く重要な成果として注目されている。

研究成果の概要（英文）：We found that anti-tumor effect of anti-PD-1 antibody was enhanced by combination with type 2 diabetes drug metformin. As one of the mechanisms, we found that tumor-infiltrating CD8T cells (CD8TIL) have a marked proliferative response and enhanced IFN production. This reaction was demonstrated to occur as part of the antioxidant stress response (active oxygen scavenging reaction) mediated by the Nrf2/mTORC1/p62 molecular group in CD8TIL by metformin. This study elucidated a completely new mechanism of the antitumor effect of metformin.

研究分野：免疫学

キーワード：腫瘍微小環境 CD8T細胞 インターフェロン 解糖系 酸化的リン酸化 ミトコンドリア 活性酸素

1. 研究開始当初の背景

腫瘍微小環境の病態生理に関する研究の目的は、腫瘍組織の増大と退縮のメカニズムを解明し、最終的には腫瘍を消退させる方法を開発することにある。昨今の腫瘍免疫学の進歩は、免疫を負に制御する制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) や骨髄由来抑制細胞 (Myeloid derived suppressor cells: MDSC)、創傷治癒の際に免疫抑制的に作用する M2 マクロファージに類似の腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated Macrophages: TAM) が腫瘍内に増加し、抗腫瘍免疫応答を抑制することを明らかにしている。これらの細胞集団が腫瘍内に増加することが、免疫でがんを退縮できない原因であることは、個々の実験事実で明白である。しかし、腫瘍を攻撃する TEM (CD8 T 細胞) による免疫監視と、免疫を負に制御し腫瘍の増大を許してしまう免疫寛容のバランスはどのように決定されるのか、についてはほとんどわかっていない。恐らく腫瘍細胞と免疫細胞のコミュニケーションの結果に依存するだろうと推測されるが、その実態はよくわからない。

従って、腫瘍微小環境の病態生理を理解するためには、少なくとも対峙するがん細胞と複数の免疫細胞群を同時に解析する必要がある。しかしながら、そのような研究は多くはない。いずれか一方、或いは、限られた免疫細胞集団のみにフォーカスした研究がほとんどである。がん細胞だけをみてしまうと、免疫細胞による介入を見逃してしまう。逆に、免疫細胞だけに注力すれば、がん細胞による免疫逃避機構の本質的な原因がわからない。非常に多くの免疫細胞集団が明らかになったにもかかわらず、残念ながら人類は未だ腫瘍増大と退縮を推測できる物差しを手に入っていない。

2. 研究の目的

腫瘍の増大と退縮を決定づける生物学的パラメーターは、一体何であろうか。この問いを解決することが、本研究の目的である。この問題を解決するためには、いわゆるポジティブ・コントロールが必要である。つまり、腫瘍が退縮する、或いは、明白に腫瘍増殖が遅延する、という vivo のモデルが必要になる。例えば自然免疫系を活性化するようなアジュバント、抗原特異的 T 細胞輸注療法、がんワクチン或いはそれらの併用療法などは、治療という意味では効果の期待できる有望な方法であり、腫瘍を退縮させることができるかもしれない。しかし、これらのアプローチは腫瘍を殺傷する T 細胞を増やし、ある意味、物量作戦でがんを退縮させる手法でもあり、我々が考える腫瘍の増大と退縮を決定づける因子を、必ずしも明らかにできる実験系ではない。むしろ、生理的により自然な方法で腫瘍が退縮に向かう方法をポジティブ・コントロールとしたい。その意味で我々の研究してきた 2 型糖尿病治療薬メトホルミンの自由飲水による腫瘍退縮、或いは、メトホルミンと抗 PD-1 抗体 (チェックポイント阻害薬) の併用による腫瘍退縮の実験系は、本研究の目的を達成するための格好の実験系であると考えられる。

メトホルミンは糖質代謝の改善薬であり、その安全性と有効性の点から糖尿病治療の第一選択薬である。米国では毎年 6,000 万人以上の患者がこれを服用している。興味深いことに多くの後方的コホート研究により、メトホルミン服用の患者はそれ以外の薬剤で治療した患者よりも発がん率・がん死亡率が優位に低下する、というレポートが数多く報告されている。メトホルミンはがん幹細胞に特異的に作用し AMP タンパク質キナーゼ (AMPK) を活性化することで mTORC1 を抑制し、その結果、細胞増殖が抑制される、と予測されている。しかし、このような現象が起こるのは 10mM 程の高濃度の場合であり、実際の生体内で観察される 10 μ M の濃度とは 1000 倍の開きがある。従って、他のメカニズムを考えるべき時期にきている。メトホルミンによる抗腫瘍メカニズムが解明できれば、固形腫瘍の増大と退縮を決定する因子の秘密に少しでも迫ることができると考えられる。

我々はメトホルミンによる抗腫瘍メカニズムにつき、免疫疲弊 T 細胞の再起動が関与することを誌上に発表した (PNAS, 2015)。通常、活性化された CD8 T 細胞は、IFN γ 、TNF α 、IL-2 の 3 種類のサイトカインを同時に産生できるが、腫瘍に浸潤した CD8 T 細胞は 1 種類のサイトカイン、例えば IFN γ のみを産生することしかできず、いわゆる免疫疲弊に陥っていると考えられている。これは、がん細胞の抗原認識の過程で、CD8 T 細胞の表面分子 PD-1 とがん細胞の PD-L1 分子が会合することにより、CD8 T 細胞の機能が剥奪されていった結果だと考えられている。従って、抗 PD-1 抗体で両者の会合を阻害してやることにより、疲弊した CD8 T 細胞が再起動し、がん細胞を攻撃できるようになる。実際、マウスモデルでは抗 PD-1 抗体の投与により、3 種類のサイトカインを同時に産生できる CD8 T 細胞の数が腫瘍内で増加する。不思議なことに、メトホルミンの投与により同様に 3 種類のサイトカインを産生する CD8 T 細胞が増加する。

最近の知見では、PD-1 と PD-L1 の会合は副刺激分子 CD28 分子の下流に位置する PI3K/Akt/mTOR の経路を抑制し (フォスファターゼの関与による)、エネルギー代謝のうち解糖系が抑制され、脂肪酸の β 酸化による酸化リン酸化が亢進することが示唆されている。しかし抗 PD-1 抗体

の投与で、PI3K/Akt/mTOR の経路が復活し解糖系が動き出すようになると CD8 T 細胞の再起動が起こる。詰まるところ、代謝の改変（酸化的リン酸化から解糖系へ）が起こることが、免疫疲弊の解除を起こしていることになる。一方、抗 PD-1 抗体ないしメトホルミンを投与したマウスの腫瘍からリンパ球を取り出し、グルコースを含む培養液で6時間ほど培養すると、CD8 T 細胞の表面にグルコーストランスポーターGlut1が発現するようになる。さらに、この Glut1 陽性集団のみが3種類のサイトカインを産生できることを我々は確認している。即ち、抗 PD-1 抗体もメトホルミンも、CD8 T 細胞の再起動に解糖系の亢進が関与していることになる。

メトホルミンの標的分子はミトコンドリアの呼吸鎖 Complex I であり、これを阻害するために NADH から供給された電子 e^- の移送が止まり、マトリックス側に逆流して酸素と結合し、活性酸素 (ROS) が産生されることが知られている。ここで、非常に興味深い事実がある。担がんマウスに抗酸化剤である N-アセチルシステイン (NAC) を投与することにより、メトホルミンの効果は消失するが、抗 PD-1 抗体の効果は全く影響を受けない。つまり、メトホルミンによる CD8 T 細胞の再起動には ROS が必要と考えられる。そこで、ミトコンドリアの ROS を MitoSOX でモニターし、同時に Glut1 発現を観察したところ、マウスに NAC を投与した際には ROS の産生はもちろん消失し、さらに Glut1 の発現も完全に消失した。詳細の検討の結果、メトホルミン服用によりまず ROS が産生され、これが Glut1 の発現を促す。Glut1 が十分発現し解糖系が動き出すと、今度は抗酸化ストレス応答の転写因子である Nrf2 が作動し、その結果、ROS の除去が始まる（以上、図1参照）。従って、MitoSOX 値が低下し、Glut1 の発現は高いままの集団として FACS 上では観察される。メトホルミンの糖質代謝改善効果は、インスリンに依存しない AMP タンパク質キナーゼ (AMPK) 依存性の経路と言われている。他方、抗 PD-1 抗体の効果による CD8 T 細胞の解糖系促進は、PI3K/Akt/mTOR の経路に依存する、インスリン依存性の経路である。さらに、抗 PD-1 抗体による解糖系促進は Nrf2 を活性化しない、ということが我々の予備実験の結果より明らかにされている。このような事実から、メトホルミンによる ROS 産生とそれを起点とする代謝改変、続くレドックス制御は、CD8 T 細胞の再起動を特徴付けるメカニズムであるということが出来る（以上、図1参照）。

以上の予備実験結果をもとに、腫瘍の増大と退縮を決定する因子は、腫瘍とそれを取り囲む免疫細胞の代謝のバランスである可能性が高いと推測される。腫瘍細胞の代謝については、ワールブルグ効果の重要性は確立されている。一方、昨今の代謝免疫研究から、代謝と免疫細胞の関係は、医食同源の世界を彷彿とさせる。即ちグルコースに依存したエフェクター細胞と脂肪酸に依存した Treg などの免疫抑制性の細胞集団という区別が存在する。従って、本研究課題では、我々が世界で初めて明らかにしたメトホルミンによる抗腫瘍実験のモデル系を用いて、がんと免疫細胞を代謝バランス、それに連動するシグナル分子基盤の観点から多角的にしかも同時に解析し、腫瘍微小環境の秘密を解明する。

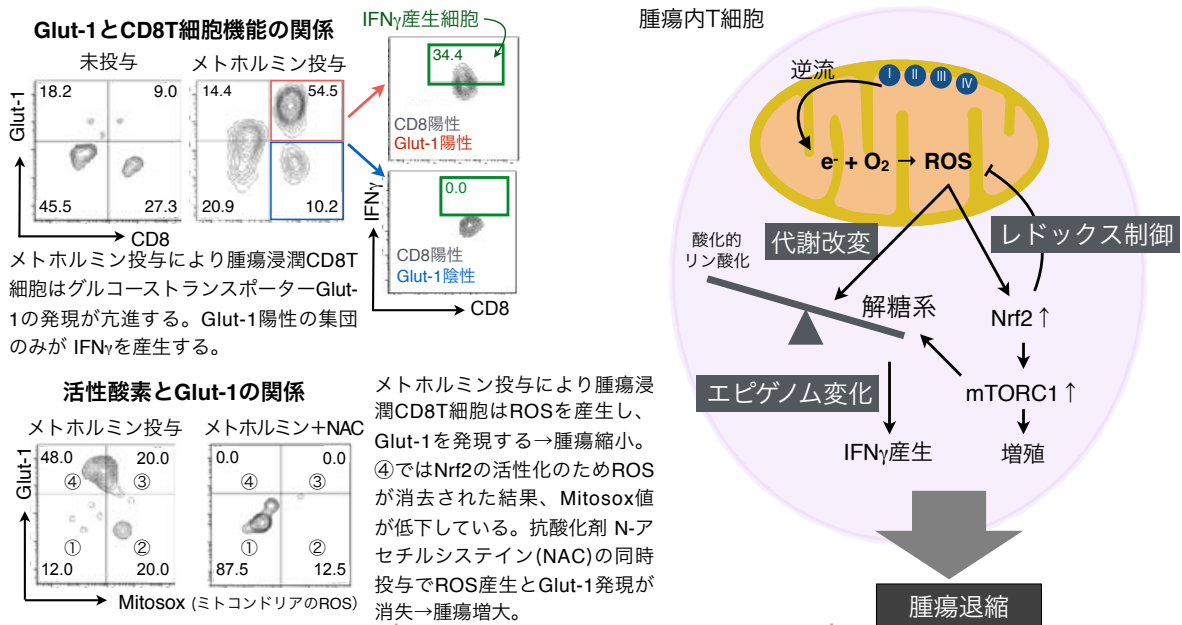


図 1

3. 研究の方法

腫瘍が退縮する際に、解糖系と酸化的リン酸化のバランスの変動が起こり、同時に様々なシグナル分子の変動が生じる過程を捉えるべく、次のように実験計画を立てる。

(1) 腫瘍微小環境の代謝の改変が、活性酸素を起点とするものの免疫学的解明

メトホルミン（又は抗 PD-1 抗体、グルコースとの併用）による CD8 T 細胞の再起動、制御性 T

細胞のアポトーシス、骨髄由来抑制細胞の減少、M1 様マクロファージの増加をこれまでに観察してきた。これらは、酸化リン酸化から解糖系優位へと代謝の書き換えの結果、生じた結果であるとの仮説を立てる。当該現象が complex I 阻害により産生される ROS が起点になることをまず証明する。そのために、N-アセチルシステイン (NAC) の投与により観察された全ての現象がキャンセルされることを証明する。また、メトホルミンにより活性化される腫瘍浸潤 CD8 T 細胞における Nrf2 の役割を解析するために Nrf2 コンディショナル KO マウスを作成し抗酸化ストレス応答と腫瘍免疫応答との関係を探る。当該マウスは現在キメラが生まれてきた状況である。また、データには示さないが、Nrf2 と mTORC1 はリン酸化 p62 分子をハブとして、互いに正のフィードバック関係にある。我々は既に、メトホルミン投与による Nrf2 の活性化が p62 の阻害剤でキャンセルされる事実を掴んでいる。従って p62 コンディショナル KO マウス (p62 flox マウスとグランザイム-Cre マウスの F1 マウスで活性化 CD8 T 細胞のみで p62 が欠失する) を用いて如何なる現象が起こるのかを検討する。

(2) 腫瘍とそれを取り巻く細胞の代謝・レドックスバランスの解析。

①フローサイトメーターを用いた解析

コントロール、メトホルミン投与群、抗体 PD-1 抗体投与群、メトホルミン+抗体 PD-1 抗体投与併用群のそれぞれの免疫治療群で、腫瘍と免疫細胞群の Glut1 の発現、ミトコンドリア ROS の状況、ミトコンドリアの膜電位の解析、グルコースアナログの NBDG および脂肪酸アナログの BODIPY の uptake、さらに研究成果で示す様々な分子群の発現レベル及びリン酸化の有無をフローサイトメーターで解析することにより、個々の細胞集団の大凡の代謝とレドックスの状況を調べた。

②In situ 代謝解析を用いた腫瘍微小環境のレドックスおよび代謝状態の解析：

腫瘍切片を作成し代謝とレドックスに関与する物質を同定・イメージング化し in situ 代謝・レドックス解析を行う (研究分担者：久保、菱木)。組織切片を対象としたイメージング質量分析と、切片を切り出した組織ブロックを用いたメタボローム解析を行う。例えば、GSH/GSSG の比率、切片上での推定含有量を求める。さらに、NADPH 合成酵素群の質量分析機による同定と定量、組織における代謝産物のイメージングなどを行なった。同時に、代謝酵素の発現状況や、酵素活性を制御するアロステリックエフェクターの濃度を計測することで、代謝とレドックスの状態を解析することが可能である。この他、TCA サイクルの代謝物の含有量、脂質代謝中間体の含有量、アミノ酸の含有量などの計測を行い、切片とブロックから代謝物の計測を行うことで、概ね、どのような代謝経路がエネルギー代謝に用いられているのかを推定できる。本手法を、それぞれの免疫治療群に対して解析を行い、さらに群間比較を行い (正常組織を基準にするため群間比較は可能)、in situ レベルで腫瘍とその周辺細胞における代謝・レドックスのバランスを解析する。

③RNAseq による遺伝子発現解析とそれを基にしたトランスクリプトーム解析

腫瘍浸潤 CD8 T 細胞、および腫瘍細胞の遺伝子発現を RNAseq 法を用いて解析する。その結果をもとにトランスクリプトーム解析を行なった (研究分担者：城口)。腫瘍組織から FACS ソーターにて精製分離した CD8 T 細胞及び腫瘍細胞の遺伝子発現解析およびトランスクリプトーム解析で、ある一定の意味のある結果が得られている。これもそれぞれの免疫治療群における遺伝子発現解析を行うことで、腫瘍内の個々の細胞集団に生じる形質の変化を捉えることが可能である。

4. 研究成果

抗PD-1抗体による抗腫瘍効果は、メトホルミンとの併用により増強されるが、そのメカニズムの一つとして、腫瘍浸潤CD8T細胞 (CD8TIL) の著しい増殖反応とIFN γ 産性能の上昇が認められた。CD8TILの増殖反応は、Nrf2依存性のmTORC1活性化、及びp62を介したmTORC1依存性のNrf2活性化、即ち、Nrf2/mTORC1/p62 axisによるpositive feedback loopの存在によってもたらされていた。このfeedback loopにはNrf2活性化に伴うオートファジー促進、グルタミンノリシス促進による α ケトグルタル酸(α KG)産生の上昇、 α KGによるmTORC1活性化、mTORC1によるp62のリン酸化、リン酸化p62によるNrf2の活性化という一連のカスケードの存在を明らかにした。一方でCD8TILの解糖系の上昇を認め、これによりIFN γ 産生上昇が起こる。CD8TILにおける上記の全ての反応は、ミトコンドリア活性酸素(mtROS)の阻害剤 mitoTEMPO により完全に消失した (以上、図2参照)。これらの実験結果はCD8TILのex vivoにおける解析で明らかにされたが、全く同様の事象はin vitro においてCD3/CD28刺激を加えて増殖したCD8T細胞においても観察された。従ってメトホルミンによる効果はCD8T細胞に対する直接効果であると結論づけられた。腫瘍微小環境における代謝産物の解析は現在も続行中であり、意味のある解析結果が出つつあるところであるが、今後の展開が期待できる部分である。

メトホルミンによる解糖系増強とIFN γ 産生上昇は、単にCD8T細胞のCD3/CD28刺激効果を促進 (解糖系に依存) するだけなのか、或いは質的に代謝のあり方に変更を加えているのかにつき

解析を行なった。その結果、培養液中のグルコース濃度が 3mM 以上の場合には単純に解糖系に依存するが、3mM 未満になると脂肪酸酸化とオートファジー/グルタミノリシス経路が作動し、解糖系をバイパスする形で IFN γ 産生上昇に繋がることがわかった。CD8TIL では解糖系及びクエン酸回路の両方に依存していた。従って、CD8T 細胞に対するメトホルミンの直接効果は、周囲の栄養状態はもとより腫瘍の特殊な微小環境に対しても flexible な影響を与えうることが新たに判明した。

また、当初は想定していなかったことも、本研究を遂行していく上で明らかになった。メトホルミン + 抗 PD-1 抗体による強力な腫瘍退縮に際し、腫瘍細胞の RNAseq 解析から強力な IFN γ 受容体シグナルが発生していることがわかった（具体的には IRF1 及び STAT1 の活性化）。そこで以下の実験では本シグナルに着目した。癌細胞のうち IFN γ 受容体シグナルを欠損した腫瘍を用いた場合は、その抗腫瘍効果効果は完全に消失したことから、がん免疫療法が成功するためには、がん細胞が正常な IFN γ 受容体シグナルを有していることが必須であることがわかった。さらに、IFN γ のこれまでに知られていない新しい役割も明らかにした。それは、IFN γ は、がん細胞の代謝（解糖系及び酸化リン酸化の両方）を明白に抑制する一方、CD8T 細胞のそれらは上昇することである。これにより CD8TIL と癌細胞の代謝競合は CD8TIL に有利な方向にシフトすることになる（図 2）。これは当初想定した「CD8TIL と癌細胞の代謝競合のあり方が腫瘍の増大、或いは退縮を決定づける」という我々の仮説を裏付けるだけでなく、代謝変換を行うのは CD8TIL が産生する IFN γ が起点となっており、癌細胞内に IFN γ 受容体シグナルが発生することが必要であることが判明した。さらに、IFN γ 依存性に腫瘍血管が正常化すること、腫瘍血管および CD8TIL は Glut-1 の発現が弱い腫瘍部分に集中していることも免疫組織化学的解析より明らかになった。これらの発見は、腫瘍微小環境における IFN γ の新たな働きを解明したものであり、今後の腫瘍免疫研究において新展開を期待させるものである。

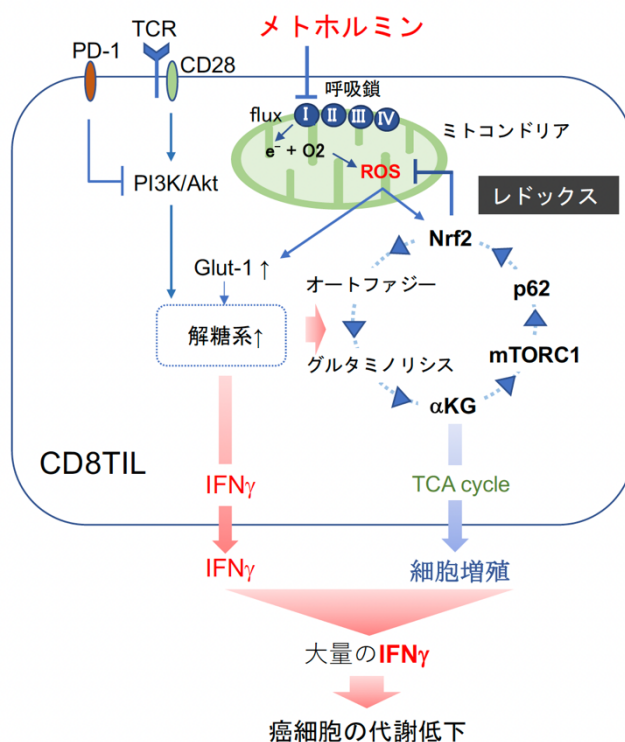


図 2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takahara M, Takaki A, Hiraoka S, Takei K, Yasutomi E, Igawa S, Yamamoto S, Oka S, Ohmori M, Yamasaki Y, Inokuchi T, Kinugasa H, Harada K, Uono H, Okada H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Metformin ameliorates chronic colitis in a mouse model by regulating interferon- γ -producing lamina propria CD4+ T cells through AMPK activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100831RR	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 該当する

1. 著者名 Uono H, Nishida M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Pharmacological effects on anaplerotic pathways alter the metabolic landscape in the tumor microenvironment, causing unpredictable, sustained anti-tumor immunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab067	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 Tokumasu M, Nishida M, Kawaguchi T, Kudo I, Kotani T, Takeda K, Yoshida T, Uono H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Blocking EP4 down-regulates tumor metabolism and synergizes with anti-PD-1 therapy to activate natural killer cells in a lung adenocarcinoma model.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 293-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac004	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 Nishii K, Ohashi K, Tomida S, Nakasuka T, Hirabae A, Okawa S, Nishimura J, Higo H, Watanabe H, Kano H, Ando C, Makimoto G, Ninomiya K, Kato Y, Kubo T, Ichihara E, Hotta K, Tabata M, Toyooka S, Uono H, Maeda Y, Kiura K.	4. 巻 10
2. 論文標題 CD8+ T-cell responses are boosted by dual PD-1/VEGFR2 blockade after EGFR inhibition in Egfrmutant lung cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Res.	6. 最初と最後の頁 1111-1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0751	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 Udono H, Nishida M.	4. 巻 1866
2. 論文標題 Metformin-ROS-Nrf2 connection in the host defense mechanism against oxidative stress, apoptosis, cancers, and ageing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2022.130171	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 Ruoyu C, Nishida M, Yamashita N, Tokumasu M, Zhao W, Kudo I, Udono H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Nutrient condition in the microenvironment determines essential metabolisms of CD8+T cells for enhanced IFN γ production by metformin.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.864225	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 Nishida M, Yamashita N, Ogawa T, Koseki K, Warabi E, Ohe T, Komatsu M, Matsushita H, Kakimi K, Kawakami E, Shioguchi K, Udono H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for Immunotherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e002954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-002954	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 Udono H, Nishida M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Pharmacological effects on anaplerotic pathways alter the metabolic landscape in the tumor microenvironment, causing unpredictable, sustained anti-tumor immunity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 133-140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab067	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 Nojima I, Eikawa S, Tomonobu N, Hada Y, Kajitani N, Teshigawara S, Miyamoto S, Tone A, Uchida HA, Nakatsuka A, Eguchi J, Shikata K, Udono H, Wada J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Dysfunction of CD8 + PD-1 + T cells in type 2 diabetes caused by the impairment of metabolism-immune axis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71946-3.	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 西田充香子、鷓殿平一郎	4. 巻 275
2. 論文標題 腫瘍微小環境の代謝制御による腫瘍免疫の向上	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 週刊 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 42-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 西田充香子、鷓殿平一郎	4. 巻 38
2. 論文標題 腫瘍微小環境の代謝制御によるT細胞疲弊の解除	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3204-3210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 HIRAYAMA TAKANORI, NAGATA YASUHIRO, NISHIDA MIKAKO, MATSUO MITSUTOSHI, KOBAYASHI SHINICHIRO, YONEDA AKIRA, KANETAKA KENGO, UDONO HEIICHIRO, EGUCHI SUSUMU	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 Masahiro, Uono Heiichiro, Okada Hiroyuki (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 11934
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 Takenori, Eikawa Shingo, Nishida Mikako, Kunisada Yuki, Yoshida Aki, Fujiwara Tomohiro, Kunisada Toshiyuki, Ozaki Toshifumi, Uono Heiichiro	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 鷓殿平一郎、西田充香子	4. 巻 49(2)
2. 論文標題 メトホルミンを用いた抗PD-1抗体の抗腫瘍効果の増強	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 感染 炎症 免疫	6. 最初と最後の頁 49 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 西田充香子、鷓殿平一郎	4. 巻 37(15)
2. 論文標題 腫瘍微環境の代謝変化による腫瘍免疫の向上 - 代謝で読み解く免疫細胞と腫瘍細胞の攻防 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学 増刊	6. 最初と最後の頁 92 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

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, Uono 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, Uono 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 Uehara T, Eikawa S, Nishida M, Kunisada Y, Yoshida A, Fujiwara T, Kunisada T, Ozaki T, and 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 antitumor effects.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. 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 Bhatia A, O'Brien K, Guo J, Gor V, Kajiwara C, Chen M, Woodley D, Uono 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

〔学会発表〕 計61件 (うち招待講演 53件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 活性酸素が拓く生体防御機能
3. 学会等名 第16回 NPO 健康医療開発機構シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 IFNg依存性の腫瘍代謝変化と腫瘍血管正常化
3. 学会等名 鶴岡カンファレンス2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 活性酸素が拓く生体防御機能と健康寿命
3. 学会等名 第26回 日本バイオ治療法学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鶴殿平一郎、西田充香子、工藤生
2. 発表標題 代謝の視点で読み解く腫瘍微小環境と免疫治療戦略
3. 学会等名 第45回日本リンパ学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Heiichiro Udono
2. 発表標題 Effective cancer immunotherapy may link with the metabolic downregulation of tumor cells by IFNg
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 がん免疫療法実用化の時代－腫瘍微小環境の”3低”を標的にできるか？－
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 腫瘍微小環境への代謝介入による抗腫瘍免疫活性化
3. 学会等名 第34回日本バイオセラピー学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鵜殿平一郎
2. 発表標題 複合がん免疫療法
3. 学会等名 免疫学講座～からだを守る免疫の不思議～（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鵜殿平一郎、西田充香子、工藤 生
2. 発表標題 メトホルミン誘導性ミトコンドリア活性酸素によるがん免疫再起動
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 UDONO Heiichiro
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24回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 生、西田充香子、鵜殿平一郎
2. 発表標題 メトホルミンによる糖代謝バランスの改善と腫瘍微小環境の変化に関する組織学的解析
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020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 ROS依存的なNrf2/mTORC1経路の活性化はメトホルミンと抗PD-1抗体の併用効果を誘導する
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 PD-1阻害とCTLA-4阻害併用による複合がん免疫療法の意義
3. 学会等名 RCC Immuno-Oncology Seminar in Okayama 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 UDONO Heiichiro
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43回日本分子生物学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 変貌するがん免疫治療とその基礎
3. 学会等名 第35回 呉呼吸器疾患研究会（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 代謝で読み解く癌細胞と免疫細胞の攻防
3. 学会等名 第16回 日本免疫治療学会学術集会(招待講演)
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 Keystone (USA) (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 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 Lung Cancer Symposium in Niigata (招待講演)
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 メトホルミンと抗PD-1抗体併用療法における相乗効果の分子メカニズム
3. 学会等名 第38回 岡山免疫懇話会
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 2019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 腫瘍免疫
3. 学会等名 泌尿器医のための腫瘍免疫セミナー (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)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤 生、西田充香子、鵜殿平一郎
2. 発表標題 メトホルミンによる糖代謝バランスの改善と腫瘍微小環境の変化に関する組織学的解析
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鵜殿平一郎
2. 発表標題 代謝で読み解く腫瘍免疫学
3. 学会等名 第20回神戸がん研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鵜殿平一郎
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 徳増美穂、西田充香子、鵜殿平一郎
2. 発表標題 肺腺がん細胞のCOX-2欠損はその固形腫瘍形成と増殖を抑制する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 代謝で読み解く腫瘍免疫学
3. 学会等名 オンコロジーレクチャーミーティング（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 代謝で読み解く腫瘍免疫学
3. 学会等名 第20回 癌治療における椎茸菌糸体抽出物の有用性研究会（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 腫瘍微小環境の代謝制御とがん免疫監視機構
3. 学会等名 第15回中国研究皮膚科セミナー（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 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57回日本癌治療学会学術集会 スポンサーシンポジウム4（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 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 代謝を標的にしたがん免疫治療研究
3. 学会等名 和歌山県立医科大学 大学院特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤 生、西田充香子、鶴殿平一郎
2. 発表標題 メトホルミンによる糖代謝バランスの改善と腫瘍微小環境の変化に関する組織学的解析
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴殿平一郎
2. 発表標題 PD-1阻害とCTLA-4阻害併用による複合がん免疫療法の意義
3. 学会等名 I-O WEBライブセミナー (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 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 Metformin synergizes with PD-1 blockade through activation of Nrf2/mTORC1 axis in reactive oxygen species (ROS) dependent manner
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 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 Heichiro 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)
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(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)
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 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 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 & Immunogy 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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	城口 克之 (SHIROGICHI Katsuyuki) (00454059)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	菱木 貴子 (HISHIKI Takako) (10338022)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	
研究分担者	久保 亜紀子 (KUBO Akiko) (50455573)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------