

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18452

研究課題名(和文) 2型糖尿病薬メトホルミンによるCD8T細胞疲弊調節の分子メカニズム解明とその応用

研究課題名(英文) Investigation of mechanisms for the regulation of CD8 T cell exhaustion by type 2 diabetic drug, metformin

研究代表者

榮川 伸吾 (Eikawa, Shingo)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：40635265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：以前より2型糖尿病薬メトホルミンのCD8T細胞の機能調節による抗腫瘍作用を報告してきた。本研究課題ではその分子メカニズムの解明を目的とした。本研究では、CD8T細胞のAMPK分子の活性化がその抗腫瘍作用に重要であることが明らかになった。また、メトホルミンによるAMPKの活性化はCD8T細胞のアミノ酸トランスポーターの発現を促進すること、TCR刺激後のCD8T細胞の好氣的解糖系を促進することが明らかになった。以上の結果は、メトホルミンの抗腫瘍作用にはCD8T細胞の代謝制御が必須であることを示している。

研究成果の概要(英文)：We previously argued that type 2 diabetic drug, metformin has an anti tumor effect mediated by the modulation of CD8 T cell function. In this study, we investigated further mechanisms of the effect on several mouse tumor implantation model. These results revealed the activation of AMPK in antigen-specific CD8 T cell by metformin is quite important for tumor regression. Metformin-induced AMPK activation led to enhance an aerobic glycolysis of CD8 T cell through cell membrane translocation of amino acid transporter, LAT1. These data indicated CD8 T cell metabolism has an critical role for anti-tumor effect of metformin.

研究分野：がん免疫

キーワード：CD8 T細胞 代謝免疫 メトホルミン 好氣的解糖 グルコース アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

これまでの先行研究で、2型糖尿病薬メトホルミンはCD8T細胞の機能を介した抗腫瘍作用を有することを報告してきた。マウスを用いた先行研究において、腫瘍浸潤CD8T細胞(CD8 TIL)は疲弊分子PD-1、Tim-3を高発現し、アポトーシスを起こし、抗腫瘍機能が低下しているが、メトホルミン投与によってCD8 TILのアポトーシスが劇的に減少すること同細胞のサイトカイン産生能が維持されることを観察している。

2. 研究の目的

本課題では、先行研究結果を基に、メトホルミンのCD8T細胞機能調節の分子メカニズム解明を目指す。

3. 研究の方法

OVA抗原発現マウス腫瘍細胞移植モデルおよびOVA抗原特異的CD8T細胞を用いた細胞移入の実験システムを用いて、メトホルミンのCD8T細胞における抗腫瘍作用を検討した。またinvitroのT細胞刺激培養の系において、フラックスアナライザー、メタボローム解析によりCD8T細胞の代謝解析を行った。

4. 研究成果

本研究では、CD8T細胞のAMPK分子の活性化がその抗腫瘍作用に重要であることが明らかになった。また、メトホルミンによるAMPKの活性化はCD8T細胞のアミノ酸トランスポーターの発現を促進すること、TCR刺激後のCD8T細胞の好氣的解糖系を促進することが明らかになった。以上の結果は、メトホルミンの抗腫瘍作用にはCD8T細胞の代謝制御が必須であることを示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Kunisada Y, Eikawa S, Tomonobu N, Domae S, Uehara T, Hori S, Furusawa Y, Hase K, Sasaki A, Udono H. Attenuation of CD4+CD25+ Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment by Metformin, a Type 2 Diabetes Drug. EBioMedicine. 2017 Nov;25:154-164. 査読あり

Watanabe M, Yamamoto H, Eikawa S, Shien K, Shien T, Soh J, Hotta K, Wada J, Hinotsu S, Fujiwara T, Kiura K, Doihara H, Miyoshi S, Udono H, Toyooka S. Study about the Efficacy of Metformin to Immune Function in Cancer Patients. Acta Med Okayama. 2016 Aug;70(4):327-30. 査読あり

[学会発表](計 15 件)

Yuji Kimura, Shingo Eikawa, Toshiyoshi Fujiwara, Heiichiro Udono Analysis of multifunctionality and metabolism of peripheral blood CD8+ T cells in gastric cancer patients 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)2017年10月29日-11月2日金沢

國定勇希、榮川伸吾、友信奈保子、銅原昇平、上原健敬、堀昇平、古澤之裕、長谷耕二、佐々木朗、鵜殿平一郎 2型糖尿病薬メトホルミンによる腫瘍内制御性T細胞の機能抑制第76回日本癌学会学術総会 2017年9月28日-9月30日横浜

木村裕司、榮川伸吾、鵜殿平一郎、藤原俊義 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 第76回日本癌学会学術総会 2017年9月28日-9月30日横浜

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、鵜殿平一郎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 第76回日本癌学会学術総会 2017年9月28日-9月30日横浜

鵜殿平一郎、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 腫瘍浸潤免疫細胞の代謝は抗腫瘍免疫応答を制御する 第76回日本癌学会学術総会 2017年9月28日-9月30日横浜

鵜殿平一郎、榮川伸吾、國定勇希 メトホルミンによる腫瘍浸潤制御性T細胞の抑制 第38回日本炎症・再生医学会 2017年7月18日-7月19日沖縄

鵜殿平一郎、榮川伸吾、西田充香子 腫瘍

微小環境の代謝変化によるがん免疫治療
研究 第 5 回がん代謝研究会 in 札幌
2017 年 7 月 13 日 - 7 月 14 日 札幌

木村裕司、榮川伸吾、藤原俊義、鵜殿平
一郎 胃癌患者末梢血中 CD8T 細胞の多
機能性と代謝の解析第 21 回日本がん免
疫学会総会 2017 年 6 月 28 日 - 6 月 30
日千葉

野島一郎、榮川伸吾、友信奈保子、木村
裕司、渡邊元嗣、鵜殿平一郎 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 第 27 回日本サイトメトリ
ー学会学術集会 2017 年 6 月 10 日 - 6 月
11 日 神戸

木村裕司、榮川伸吾、野島一郎、藤原俊
義、鵜殿平一郎胃癌患者末梢血中 CD8 T
細胞の多機能性と代謝の解析 第 27 回日
本サイトメトリー学会学術集会 2017 年
2017 年 6 月 10 日 - 6 月 11 日 神戸

榮川伸吾、鵜殿平一郎 がん微小環境にお
ける T 細胞の代謝疲弊 第 27 回日本サイ
トメトリー学会学術集会 (招待講演)
2017 年 2017 年 6 月 10 日 - 6 月 11 日神
戸

榮川伸吾 CD8T 細胞代謝制御によるがん
免疫療法 第 14 回がん免疫治療学研究会
学術集会(招待講演) 2017 年 2 月 11 日 東
京

Shingo Eikawa, Nahoko Tomonobu, Fang
He, Nahoko Yamashita, Mototsugu
Watanabe, Yuji Kimura, Ichiro Nojima,
Yuki Kunisada, Takenori Uehara,
Chihiro Yamazaki, Shinji Fukuda, Koji
Hase, Heiichiro Uono Metformin
enhances aerobic glycolysis and amino
acids metabolism in CD8+ T cells The
45th Annual Meeting of The Japanese
Society for Immunology(国際学会)2016
年 12 月 5 日 - 12 月 7 日 那覇

Shingo Eikawa, Nahoko Tomonobu, Fang
He, Nahoko Yamashita, Mototsugu
Watanabe, Yuji Kimura, Ichiro Nojima,
Yuki Kunisada, Takenori Uehara,
Chihiro Yamazaki, Shinji Fukuda, Koji
Hase, Heiichiro Uono Metformin
enhances aerobic glycolysis and amino

acids metabolism in CD8+ T cells The
75th Annual Meeting of Japanese Cancer
Association 2016 年 10 月 6 日 - 10 月 8
日 横浜

S hingo Eikawa, Nahoko Tomonobu, Fang
He, Nahoko Yamashita, Mototsugu
Watanabe, Yuji Kimura, Ichiro Nojima,
Yuki Kunisada, Takenori Uehara,
Chihiro Yamazaki, Shinji Fukuda, Koji
Hase, Heiichiro Uono Metformin
enhances aerobic glycolysis and amino
acids metabolism in CD8+ T cells 第 20
回がん免疫学会総会 2016 年 7 月 27 日 -
7 月 29 日 大阪

〔図書〕(計 8 件)

榮川伸吾 マルチプレックス解析につ
いて教えてください がん免疫療法
2(1) 2018 年

木村裕司、榮川伸吾、鵜殿平一郎 代謝
と抗腫瘍エフェクター T 細胞 最新医学
73(2): 224-229

榮川伸吾、鵜殿平一郎 がん微小環境に
おける代謝競合 癌と化学療法 44(11)
2017 年

榮川伸吾、鵜殿平一郎 代謝免疫から見
るがん免疫療法の新展開 血液フロン
ティア/医薬ジャーナル 27(11):
1555-1564 2017 年

榮川伸吾、代謝制御による T 細胞機能
調節 遺伝子医学 MOOK 31 2017 年

友信奈保子、榮川伸吾、鵜殿平一郎
メトホルミンによる代謝変化と抗腫瘍
免疫応答 日本臨床 75(2): 323-328
2017 年

西田充香子、榮川伸吾、鵜殿平一郎 腫
瘍免疫における T 細胞 免疫疲弊とそ
の代謝制御を中心に 実験医学増刊
34(12) 2016 年

榮川伸吾、鵜殿平一郎 メトホルミンに
よる抗腫瘍効果 医薬ジャーナル
52(4): 85-90 2016 年

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:
発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 榮川 伸吾
(Eikawa Shingo)
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：40635265

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()