

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：11401
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K11643
研究課題名(和文) 機能性食品としてのディアリルペンタノイドクルクミンによる癌の免疫学的予防法

研究課題名(英文) Cancer chemoprevention by using diarylpentanoid analog of curcumin as a functional food

研究代表者
柴田 浩行 (Shibata, Hiroyuki)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50260071
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)：制御性T細胞(Treg)は腫瘍免疫を負に制御する。クルクミンの熱変性で生じ、食品に含有されるGO-Y022は250 nMでTreg誘導を抑制した。胃癌のモデルマウスにGO-Y022を経口投与すると有意に胃癌の発生を抑制した。しかし、in vivoでGO-Y022はTregの比率を低下させなかった。この原因は胃癌細胞が産生する乳酸の存在と思われた。そこで、胃癌細胞の乳酸の産生を抑制する2-deoxy-d-glucose(2DG)を併用するとTreg抑制が誘導された。グルコースの誘導体である2DGも安全性が高く、機能性食品としてTregを抑制し、腫瘍免疫に貢献する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
クルクミンの熱変性体であるGO-Y022、そしてグルコースの誘導体である2-deoxy-d-glucoseを併用することで胃癌細胞からの乳酸産生を抑制して制御性T細胞の分化誘導を抑制できることが示された。この低毒性で、食用可能な化合物を機能性食品として用いることで、胃癌細胞と免疫細胞のクロストークを遮断する。こうして、腫瘍が存在する微小環境における負のスパイラルを断ち切ることに成功した。このような毒性のない食品でがん薬物療法や化学発がん予防が実現できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Regulatory T cells (Treg) can suppress tumor immunity negatively. Pyrolyzed curcumin analog, GO-Y022 is included in food, and can suppress Treg differentiation at 250 nM. Oral administration of GO-Y022 could significantly inhibit gastric cancer growth in the mouse models, where the percentage of Treg was not influenced. This phenomenon was due to the production of lactate from cancer cells. For this inhibition, we used 2-deoxy-d-glucose (2DG) together with GO-Y022, inhibiting Treg induction. As 2DG is an analog of glucose, it is also safe. We can use GO-Y022 with 2DG as a functional food to induce tumor immunity.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：クルクミン 制御性T細胞 腫瘍免疫 機能性食品 GO-Y022 2-deoxy-d-glucose

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食用されるクルクミンには抗腫瘍活性、抗炎症活性、抗心不全活性、抗認知症活性など様々な薬理活性が知られている。腫瘍の微小環境において、制御性 T 細胞 (Treg) は腫瘍免疫を負に制御する。その結果、がん細胞は免疫逃避をして生き延びる。こういった事実から、Treg は腫瘍免疫療法の新たな標的とみなされている。クルクミンは Treg を抑制することが判明している。我々はクルクミン誘導体であるディアリルペンタノイドを、これまでに 200 種類以上合成してきた。抗腫瘍活性の観点では新規のクルクミン誘導体 GO-Y030 はクルクミンの数倍から 30 倍の抗腫瘍活性が上昇した。さらに、GO-Y030 はクルクミンの 10 倍の抗心不全活性がある。これまでの我々の研究から、新規のクルクミン誘導体にも Treg 抑制活性が期待されると考えた。GO-Y022 はクルクミンの熱変性によって生ずる。従って、GO-Y022 は食品に含まれていると思われる。実際に市販のカレーが GO-Y022 を含有することが判明した。これらは食用されるクルクミンの誘導体であることから低毒性で安全性が高いと期待される。進行癌において、免疫チェックポイント阻害剤による「癌免疫療法」は既に確立している。しかし、免疫を強化することで癌を予防できるかについては未だ仮説の域を出ない。

2. 研究の目的

我々が開発した新規クルクミン誘導体に優れた Treg 抑制活性があるかについて検証し、それらの安全性を調査する。これらの結果に基づいて、Treg 抑制による免疫賦活化機能を有する食品としてのディアリルペンタノイドクルクミノイドを開発することを目的とした。癌免疫予防のポテンシャルがあれば、クルクミンは食用される化合物であることから、これによって、癌の免疫学的予防が達成できるかを検証する。

3. 研究の方法

3-1. GO-Y030 の Treg 抑制活性の検討

試験管内でマウスの脾臓由来の T 細胞に対して TGF- β を添加し、Foxp3 陽性 T 細胞を誘導した。100 nM GO-Y030 を添加すると Foxp3 陽性 T 細胞の誘導は有意に抑制された。その抑制活性はクルクミンの 10 倍であった。Treg 誘導の抑制は Histone Acetyltransferase p300 のプロモーター活性を低下させるためであることが判明した。さらに、GO-Y030 は 250 nM において CD4 + CD25 + T 細胞における FoxP3 の発現を低下させた。これはクルクミンの 4 分の 1 以下の濃度であった。また、Treg は抑制性サイトカインである TGF- β や IL-10 を発現しているが、GO-Y030 はこれらの抑制性サイトカインの発現を有意に抑制した (1)。

3-2. GO-Y022 の Treg 抑制活性の検討

GO-Y022 はクルクミンの熱変性によって生じ、実際の食品中にも含有されている。機能性食品という観点では GO-Y022 の方が GO-Y030 よりも優れている。そこで、3-1 と同様の検証を GO-Y022 を用いて行った。250 nM GO-Y022 は Foxp3 陽性 T 細胞の誘導は有意に抑制した (2, 3)。

3-3. 担癌マウスにおける Treg 誘導状況の検証

Gan マウスは Wnt シグナル、COX2、及び Prostaglandin E Synthase を過剰発現させたトランスジェニックマウスである。コントロール食の High Fat Diet で飼育すると 15 週令で 25%、18 週令で 83%、20 週令では 92% に胃癌を発症する。このマウスモデルに機能性食品として GO-Y022 ディアリルペンタノイド型クルクミン誘導体を経口投与し、消化管を多数サンプリングした。GO-Y022 を Gan マウスに経口摂取させると有意に胃癌の発生を抑制した。これらの標本において免疫担当細胞がどのような挙動を示すか免疫組織化学的手法をもって解析した。しかし、GO-Y022 は Foxp3 陽性 Treg や CD8 陽性細胞の比率を有意に変化させなかった (2, 3)。

3-4. GO-Y022 による Treg 抑制活性の改善

GO-Y022 による Treg 抑制が起こらない原因として、CD4 陽性 T cells と胃癌細胞を共培養すると胃癌細胞から大量に産生する乳酸の存在が阻害要因であることが判明した。そこで、胃癌細胞の糖代謝を変化させて乳酸の産生を抑制する目的で、2-deoxy-d-glucose (2DG) を併用した。その結果、5 mM の 2DG と 250 nM の GO-Y022 を併用することで Treg 抑制が誘導された (2)。

4. 研究成果

GO-Y022 と 2DG を併用することで Treg 抑制が誘導できる可能性が示された。In vivo でも Treg 抑制が妨げられる原因となる乳酸産生を抑えることで Treg 抑制を誘導できると思われた。GO-Y022 もグルコースの誘導体である 2DG も共に安全性が高く、癌の免疫学的予防を行う機能性食品としての可能性が示唆された。

Publication

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

Maruyama T, Shibata H, et al. Cancer Sci. 2021, 112: 4844-4852.

2. Pyrolyzed deketene curcumin controls regulatory T cell generation and gastric cancer

metabolism cooperate with 2-deoxy-d-glucose. MaruYama T, Shibata H, et al. *Front Immunol.* 2023; 14: 1049713.

3. Mono-Carbonyl Curcumin Analogs for Cancer Therapy. Takashi MaruYama, Hiroyuki Yamakoshi, Yoshiharu Iwabuchi, Hiroyuki Shibata. *Biol. Pharm. Bull.* 46, 1-9 (2023)

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 MaruYama Takashi, Kobayashi Shuhei, Nakatsukasa Hiroko, Moritoki Yuki, Taguchi Daiki, Sunagawa Yoichi, Morimoto Tatsuya, Asao Atsuko, Jin Wenwen, Owada Yuji, Ishii Naoto, Iwabuchi Yoshiharu, Yoshimura Akihiko, Chen WanJun, Shibata Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 The Curcumin Analog GO-Y030 Controls the Generation and Stability of Regulatory T Cells	5. 発行年 2021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.2021.687669	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 MaruYama Takashi, Kobayashi Shuhei, Shibata Hiroyuki, Chen WanJun, Owada Yuji	4. 巻 112
2. 論文標題 Curcumin analog GO Y030 boosts the efficacy of anti PD 1 cancer immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4844 ~ 4852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15136	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 MaruYama Takashi, Chen WanJun, Shibata Hiroyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 TGF- and Cancer Immunotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 155 ~ 161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00966	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------