



腫瘍免疫微小環境における代謝機構

Metabolic mechanisms in the tumor immune microenvironment

藤本 優里¹ / 河口 浩介²公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院乳腺外科¹ / 京都大学医学部附属病院乳腺外科²

免疫細胞の機能と代謝機構

腫瘍をとりまく腫瘍免疫微小環境(tumor immune-microenvironment; TIME)とは、腫瘍組織やその周囲を構成する免疫細胞、腫瘍関連線維芽細胞、腫瘍血管などのさまざまな細胞・非細胞成分から構成され、腫瘍細胞の免疫逃避機構、増殖・転移機構をサポートする一方、腫瘍の排除、normalizationに関する働きもあることが報告されている¹⁾。TIMEに存在する免疫細胞には多形核細胞、マクロファージ、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、樹状細胞(DC)、B細胞などがある。

たとえば、制御性T(Treg)細胞はNK細胞に働きかけ、免疫抑制的に働く。また細胞傷害性T細胞のCD8⁺T細胞の腫瘍内への浸潤は乳がんや悪性黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、大腸がんなどさまざまながん腫で予後良好因子の1つと考えられている²⁾。Tregは細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen; CTLA)-4やprogrammed death(PD)-1を発現しており、抗原提示細胞のB7の発現を抑制してエフェクターT(Teff)細胞の活性化を抑制する³⁾。そのT細胞の分化や機能において代謝機構が重要な役割をもつことがわかってきている。それぞれのT細胞はサブタイプ特異的な代謝機構を活性化させており、それを障害するとT細胞の生存率や機能の低下につながるということが明らかになっている。活性化されたT細胞は解糖系とグルタミン酸系の代謝を活発化し、tricarboxylic acid(TCA)結合型酸化リン酸化(oxidative phosphorylation; OXPHOS)よりも好気性解糖系を優先させ、ATPの産生と生合成を行う⁴⁾。対照的にTregはその生存と分化をOXPHOSと脂肪酸酸化(fatty acid β -oxidation; FAO)に依存する⁵⁾。

骨髄系細胞は、活性化されると特徴的な代謝表現型を示す。腫瘍抗原はToll様受容体(TLR)シグナルを介してDCを活性化し、解糖系と脂肪酸合成が急速に増加する。DCは解糖系を維持しており、これは生存しつづけるために不可欠であり、mammalian target of rapamycin(mTOR)と低酸素誘導因子(HIF-1a)によって制御されている⁶⁾。

同様に、マクロファージはTIMEに反応して、解糖系やFASを活性化し、窒素サイクル代謝を変化させることで代謝を再プログラムし、サイトカインの産生や血管新生因子の分泌などの腫瘍促進機能を維持している。腫瘍関連マクロファージ(TAM)はM1-TAMとM2-TAMの表現型に分

類され、M1-TAMはより炎症性の表現型を反映し、解糖系、FAS、アミノ酸代謝を利用して機能を維持している。逆に、M2-TAMは、TCAサイクルやFAOを活用し、より抑制的な表現型を示す⁷⁾。

好中球と骨髄由来抑制細胞(MDSC)は、がんの進行を促進するTIMEにおいて複雑な役割を担っている。好中球は、ATPの生成と微生物の殺傷をサポートするために純粋な解糖系として説明されることが多い。しかし、TIMEで起こりうるようなグルコースが制限された条件下では、好中球は、酸化ミトコンドリア代謝およびFAOのもとでニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)オキシダーゼ依存性のROSを産生する⁸⁾。好中球は一般的には炎症性であるが、おそらく自然免疫および適応免疫を強力に抑制できるMDSCとの関連や可塑性を通じて、がんの進行に関与していると考えられている⁹⁾。骨髄系細胞のサブセットであるMDSCとその代謝プロファイルはまだ完全には解明されていないが、特に腫瘍内では治療の標的となると考えられている。In vitroで作製されたMDSCは、解糖系、グルタミン分解、TCAサイクルの活性が上昇し、AMP-activated protein kinase (AMPK)の活性も上昇している¹⁰⁾。興味深いことに、生体内のMDSCは、組織の由来や微小環境に応じてユニークな表現型を示す。たとえば、腫瘍浸潤MDSCは末梢MDSCと比較してミトコンドリア量が増加し、主なエネルギー源として解糖系よりもFAOを優先的に使用する¹¹⁾¹²⁾。近年、解糖系の副産物であるメチルグリリオキサールは、MDSCのより特異的なマーカーとして同定され、Teff機能の抑制に重要な役割を果たしていると考えられている¹³⁾([図1](#))。

腫瘍免疫微小環境における栄養素の分配

1950年代、Warburgは腫瘍細胞では十分な酸素の存在下でも解糖系が亢進しており、乳酸が産生される(ワールブルグ効果)ことを明らかにした¹⁴⁾。腫瘍細胞はエネルギー産生を解糖系に依存し、また急速に分裂、増殖するためには脂肪酸を獲得してエネルギー貯蓄、シグナル伝達、細胞生体膜の合成を行う必要がある。脂肪酸の獲得には外部からの取り込みと脂肪酸合成がある³⁾。腫瘍細胞は外部からの脂肪酸の供給が乏しい環境では脂肪酸合成を活発に行うことで必要な脂肪酸を獲得する。具体的な環境に応じた腫瘍の代謝パターンを[図2](#)に示す¹⁵⁾。酸素、栄養素ともに十