

5-アミノレブリン酸はT細胞の代謝を制御することで、PD-L1阻害薬による抗腫瘍効果を増強する

● ポイント

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) とクエン酸鉄ナトリウム (SFC) を合わせて担がんマウスに投与することで、がん細胞を攻撃するT細胞の機能を改善できることを明らかにしました。

● 概要

- (1) 5-ALA/SFC と PD-L1 阻害薬^{※1} の併用により、マウスの腫瘍の縮退を相乗的に促進することが明らかとなりました。
- (2) どのようにしてそのような現象が起こるのか調べたところ、5-ALA/SFC の投与によって、マウスの体内で下記の反応が起こっていることがわかりました。
 - ① 腫瘍を攻撃するT細胞の増殖能およびサイトカイン^{※2} 産生能が上昇しました。
 - ② ミトコンドリアの機能^{※3} (ATP 合成量、酸素消費速度など) が亢進しました。
- (3) これらをまとめると、以下の作用機序が考えられます。
 - ① PD-L1 阻害薬の投与により、腫瘍の周囲に集まっているT細胞が、がん細胞を攻撃できるようになります。
 - ② その際、腫瘍によってミトコンドリアの機能が低下させられ、疲弊状態に陥っているT細胞が、5-ALA/SFC の投与によりその機能を回復します。
 - ③ これにより、より多くのT細胞が腫瘍を効率的に攻撃できるようになります。

● 研究の背景

がん患者に対して、PD-1 阻害薬 (オプジーボ、キイトルーダ等) や PD-L1 阻害薬 (バベンチオ、テセントリク等) を利用した免疫チェックポイント阻害療法が行われています。しかしながら、こうした治療法で有効性を示す患者の割合は~50%程度とされ、さらなる改善が必要とされています。

ミトコンドリアは、細胞内においてエネルギー生産工場としての役割を持ちます。がん細胞を攻撃する免疫細胞の一種であるT細胞においても、その機能を発揮するためにはミトコンドリアが正常に働く必要があります。ところが、腫瘍組織の周辺では、極度に免疫細胞の働きが制限される環境が作られており、がん細胞を攻撃しにやってきたT細胞のミトコンドリアが機能不全を起こしてしまうことが知られています。

5-ALA は、ミトコンドリアで作られる天然アミノ酸の一種で、ミトコンドリアの代謝機能に影響を及ぼします。また、これまでの研究で、5-ALA と SFC の併用投与により、肥満マウスの白色脂肪組織中のミトコンドリアの機能が亢進することが明らかとなっています。

● 研究の成果

- (1) 5-ALA/SFC と PD-L1 阻害薬の併用により、腫瘍の縮退が相乗的に促進される

136匹のマウスにがん細胞（メラノーマ）を移植し、なにも投与しない群（49匹）、5-ALA/SFCのみ投与する群（18匹）、PD-L1阻害薬のみ投与する群（35匹）、5-ALA/SFCとPD-L1阻害薬の両方を投与する群（34匹）に分けて、移植から16日後まで定期的に腫瘍組織の大きさの測定を行いました。その結果、投与なし>5-ALA/SFCのみ投与>PD-L1阻害薬のみ投与>両方投与の順に、腫瘍の増大が抑制されることがわかりました（Figure 1A, 1C）。

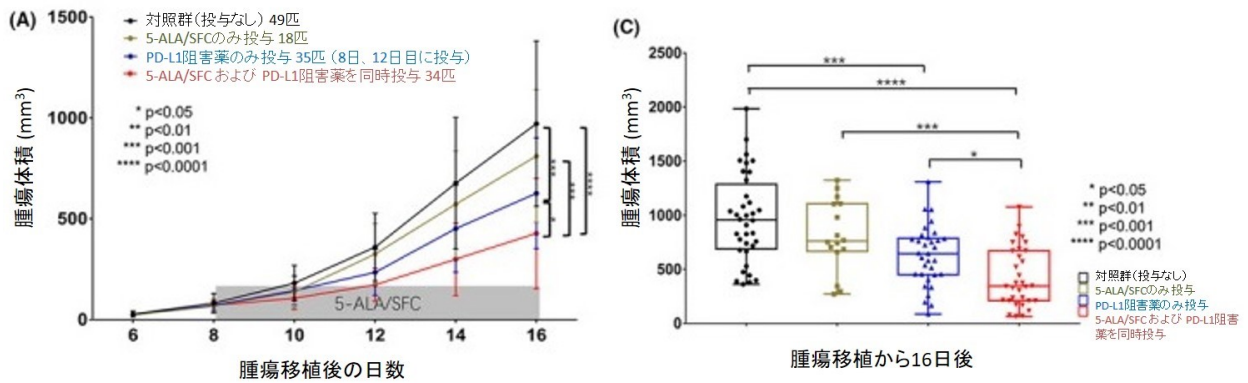


Figure 1（一部改変）：5-ALA/SFCとPD-L1阻害薬の併用投与により、抗腫瘍効果が相乗的に増強される

この実験結果は、以下のように解釈することができます。

PD-L1阻害薬を投与すると、T細胞ががん細胞に対して攻撃できるようになるために、一定の腫瘍増殖の抑制効果が見られます（図中の青色の線の部分）。しかしながら、腫瘍によってT細胞のミトコンドリアの機能が低下させられているために、一部のT細胞は十分ながんを攻撃することができません。ここに、並行して5-ALA/SFCを投与することでミトコンドリアの機能が改善し、それによって腫瘍増殖をより強く抑えることができたものと考えられます（赤色の線の部分）。

(2) 5-ALA/SFCの投与により、がん細胞を攻撃するT細胞の細胞増殖能およびサイトカイン産生能が上昇する

次に、それぞれのマウスから腫瘍を摘出し、腫瘍内に潜り込んでいた（＝腫瘍を攻撃するために集まってきている）T細胞を抽出して、どれだけ増殖する能力を持つか、どれだけサイトカインを分泌する能力を持つかを比較しました（Figure 3）。

その結果、何も投与しないマウス（対照群）やPD-L1阻害薬のみを投与したマウスと比較して、5-ALA/SFCとPD-L1阻害薬の両方を投与したマウスでは、T細胞がより活発に増殖しており、さらに、がん細胞を攻撃する免疫反応を誘導するインターフェロンガンマ（IFN-γ）を始めとした、様々

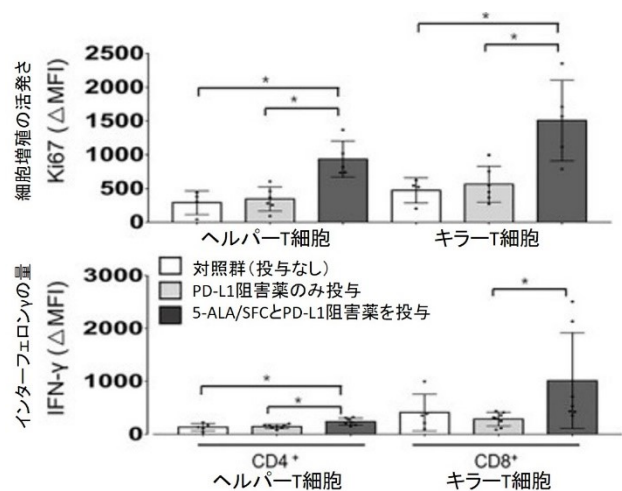


Figure 3（一部抜粋・改変）：
5-ALA/SFCとPD-L1阻害薬の併用投与により細胞増殖能やサイトカイン産生能が高まる

なサイトカインの産生量も増えていることが明らかとなりました。

(3) 5-ALA/SFC の投与により、ミトコンドリア機能が上昇する

続いて、5-ALA/SFC によって実際にミトコンドリアの機能がどのように影響を受けるのかを、マウスの脾臓から抽出した T 細胞を用いて調べました。

その結果、5-ALA/SFC 存在下において、ATP の検出量が増え (Figure 4)、また、ミトコンドリアの酸素消費速度が高くなっていることがわかりました (Figure 5：末尾の備考欄参照)。

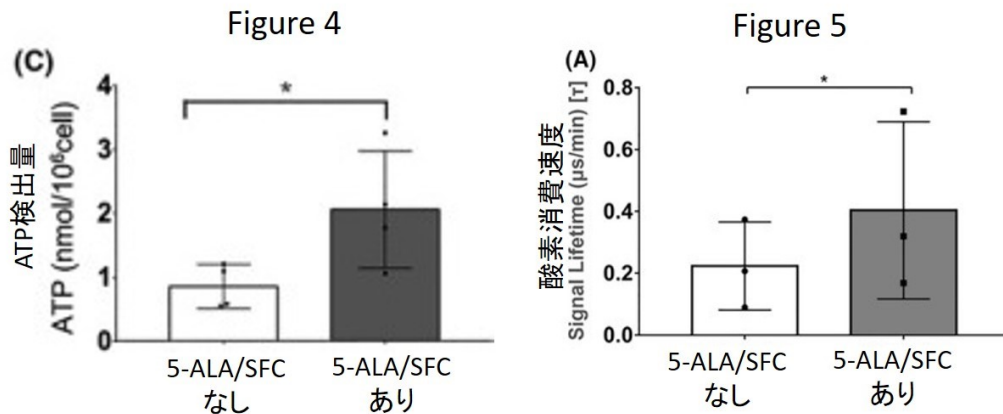


Figure 4C、5A (抜粋、一部改変)：5-ALA/SFC 存在下ではミトコンドリアの機能が亢進する

以上の結果から、5-ALA/SFC による免疫チェックポイント阻害療法の効果改善効果に関するメカニズムを明らかにすることができたと考えられます。

● 今後の展望

がん患者において、免疫チェックポイント阻害療法を実施する際に 5-ALA/SFC を併用することで、より高い治療効果が期待できる可能性が示唆されました。

なお、ALA/SFC の経口投与は、すでに前臨床試験およびヒトでの第 I 相、第 II 相試験が終了しており、現在ミトコンドリア病治療を目的とした第 III 相の臨床試験が行われています。今後、PD-1/PD-L1 阻害薬との併用で、簡便に経口投与することにより、臨床試験に応用できるものと予想されます。

● 用語説明

(1) PD-L1 阻害薬、免疫チェックポイント阻害療法

PD-L1 は、がん細胞や正常細胞の表面に存在するタンパク質の名前です。このタンパク質は、免疫細胞の表面にある PD-1 と呼ばれるタンパク質と相互作用し、免疫細胞の働きを停止させることができます (この仕組みを「免疫チェックポイント」と呼びます)。

PD-L1 に結合する抗体は、PD-L1 にキャップをしてしまうことで、PD-1 との相互作用を妨害し、免疫細胞が機能を停止しないようにすることができます。

こうした抗体 (阻害薬) を使用した治療法を「免疫チェックポイント阻害療法」と呼びます。

(2) サイトカイン

サイトカインは主に免疫細胞が分泌するタンパク質の総称で、インターフェロン、インターロイキン、ケモカイン、成長因子などが知られています。その機能としては、免疫反応の調節（炎症促進・抑制）、細胞の増殖や分化、細胞死のコントロール、遊走（特定の場所に特定の細胞を寄ってこさせる）など、様々なものがあります。

(3) ミトコンドリアの機能

ミトコンドリアは色々な機能を持っていますが、そのうちの1つが、呼吸で体内に取り入れた酸素を使い、ATP と呼ばれるエネルギー分子を作り出すことです。したがって、ミトコンドリアの機能が亢進すると、酸素消費速度が上がり、その結果、細胞内のATPの量が増えます。

● 論文情報

タイトル 5 - Aminolevulinic acid/sodium ferrous citrate enhanced the antitumor effects of programmed cell death - ligand 1 blockade by regulation of exhausted T cell metabolism in a melanoma model

著者 Xin Hu, Weitao Que, Hiroshi Hirano, Zhidan Wang, Naoko Nozawa, Takuya Ishii, Masahiro Ishizuka, Hidenori Ito, Kiwamu Takahashi, Motowo Nakajima, Tohru Tanaka, Ping Zhu, Wen Zhi Guo and Xiao Kang Li

掲載誌 Cancer Science (2021), 112(7): 2652–2663. doi: 10.1111/cas.14930

URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253271/>

● 備考

Figure 5 の縦軸は、正確には「酸素消費速度」ではなく、論文中で「酸素消費速度を反映する（蛍光寿命（ τ ）値の）初期勾配」の値と説明されていますが、一般向けの解説記事としてのわかりやすさを優先し、「酸素消費速度」とラベルしました。

以上