

| | |
|--------------|---|
| Title | がんから分泌される乳酸による炎症誘導の分子メカニズムの解明 |
| Author(s) | 井上, 徳光 |
| Citation | 癌と人. 40 P.26-P.27 |
| Issue Date | 2013-05 |
| Text Version | publisher |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/24911 |
| DOI | |
| rights | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<http://ir.library.osaka-u.ac.jp/dspace/>

がんから分泌される乳酸による炎症誘導の分子メカニズムの解明

井上 徳光*

「乳酸って、あの乳酸？」と、私の研究テーマを見て、思われた方もいらっしゃるのではないのでしょうか？そう、あの「乳酸」なのです。私たちは、単なる代謝老廃物と考えられていたあの「乳酸」の思いもかけない新機能を見いだしたことから、本研究はスタートしました。

私たちが、がん細胞から分泌される「乳酸」が、マクロファージに働き、炎症誘導に関わる IL-23 産生を特異的に増強する事を発見し、J. Immunology に発表したのは 2008 年の事です。「乳酸」が、誰もが知っているあまりにもありふれた物質であったこともあり、掲載に大変苦労し、最初の投稿から掲載決定までに 1 年を要しました。IL-23 は、多くの自己免疫疾患や炎症性疾患と深い関係が指摘されている炎症性サイトカインで、がんの進展や転移に大きく関わっている事が示されています。学会などでは、ちょっと疑いの目で、運動をすれば容易に産生される物質が、IL-23 産生を誘導するのですかとよく聞かれたものです。しかし、この点に関して、IL-23 の産生増強には「乳酸」に加え、抗原刺激または菌体成分などのいわゆる Toll 様受容体リガンド刺激が必須で、運動後のような「乳酸」のみの刺激では、IL-23 産生を促進しない事を容易に説明できます。その後、他のグループから、免疫細胞のみならず、内皮細胞や線維芽細胞に対する「乳酸」の働きも明らかにされ、メディエーターとしての「乳酸」の機能が認知されて、総説にも取り上げられるようになりました。また、がん遺伝子やがん抑制遺伝子の異常によって引き起こされるがん細胞の代謝変化が注目され、「乳酸」のみならず、その他の代謝産物と免疫との関連も注目されるようになりました。2013 年 4 月には、ドイツで Cancer metabolism meets Immunology (が

ん代謝は免疫に出会う) というシンポジウムが開かれることから、世界での注目度が推察されます。

さて、私たちが、「乳酸」の新機能を発見するきっかけになったのは、長年、私の所属する大阪府立成人病センターで行われている牛型結核菌の細胞壁成分 (BCG-CWS) を用いた免疫賦活療法です。BCG-CWS が Toll 様受容体リガンドである事を発見された瀬谷司前研究所長 (現北海道大学教授) らは、肺癌患者さんの血液を BCG-CWS で刺激すると、過剰の IL-12/IL-23 のサブユニット p40 が産生され、肺癌切除により、その過剰応答が正常化する事を報告されました (この現象のメカニズムは現在もわかりません)。そこで、肺癌細胞が免疫細胞に働きかけ、炎症性サイトカインの過剰分泌を促していると予測し、そのメカニズムを解明する研究を行いました。そして、私たちは、当センターで樹立された肺癌細胞株の培養上清の多くが、BCG-CWS 刺激によって誘導される IL-23 の特異的サブユニット IL-23p19 遺伝子の発現を上昇させる事を発見しました。最初は、その活性分子は、蛋白成分であると考え、肺癌細胞株の培養上清を大量に集めました。しかし、その物質は、非常に小さく、熱にもきわめて安定で、蛋白ではないのではないかと考えるようになりました。そしてある時、異なる培地で培養していた多くの肺癌細胞株の培地を統一するため、それらの培地を変えた所、IL-23p19 遺伝子の発現誘導活性に大きな変化が現れる事に気がついたのです。そして、肺癌細胞株の培地の中で、活性とリンクして変化する物質を探索し、それがブドウ糖であることを見つけました。すなわち、癌細胞株を低ブドウ糖含有培地で培養すると活性が低く、高ブドウ糖含有培地で培養する

と活性が高かったのです。しかし、免疫細胞を高ブドウ糖含有培地で培養しても、その発現誘導活性には全く変化がありませんでした。そして、ついにブドウ糖の代謝産物「乳酸」が、その発現誘導活性をもつ物質である事を発見したのです。多くのがん細胞は、酸素が充分存在していても、ミトコンドリアでのエネルギー産生を抑制し、多量の乳酸を分泌する事が知られています（ワーバーグ効果と呼ばれています）。それ故、「乳酸」は、多くのがん組織で働く炎症メディエーターであると考えられます。

現在、私たちは、免疫細胞における「乳酸」シグナル経路を明らかにしようとしています。また、最近、がん細胞からの乳酸産生を制御するピルビン酸脱水素酵素阻害剤ジクロロ酢酸が、免疫細胞にも働いて、担がんマウスにおけ

る免疫状態を改善し、抗がん免疫療法の効果を高める事を明らかにしています。第4のがん治療として期待される免疫療法が、本当に効果を示す治療法になるためにも、がん患者における免疫状態の改善が欠かせません。それ故、ぜひ「乳酸」シグナルを解明したいと考えています。

最後に、大阪癌研究会より平成23年度一般学術研究助成金を賜りました事をお借りして深く感謝するとともに、貴研究会の益々のご発展を祈念いたします。また、今後も、新しいがん治療開発に貢献できるよう精進する所存です。

*大阪府立成人病センター研究所・分子遺伝学部門
平成23年度一般学術研究助成金交付者