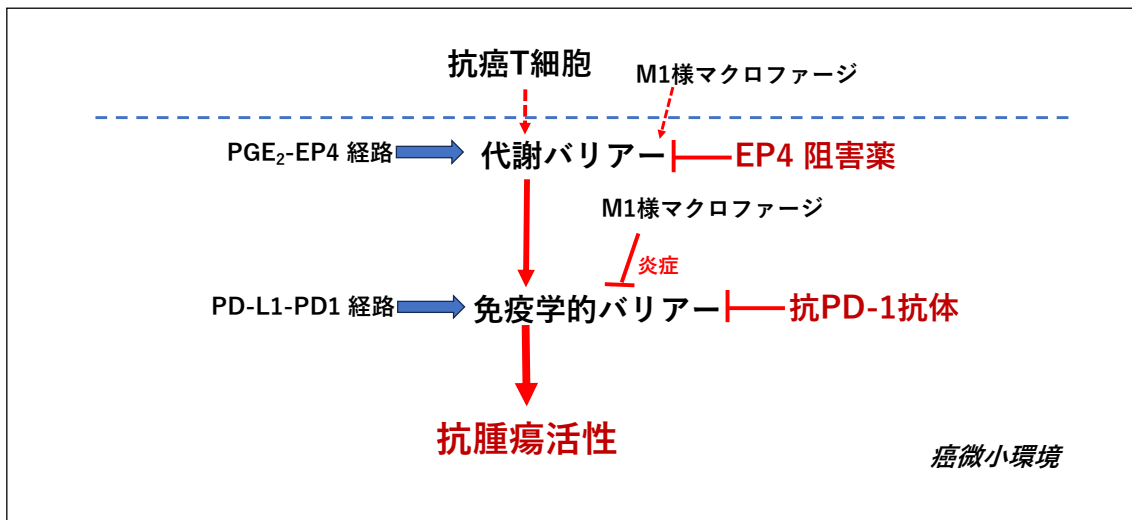


# PGE<sub>2</sub> はがん免疫の代謝バリアーを誘導する —PGE<sub>2</sub> はヒトがん浸潤した免疫細胞のエネルギー代謝を抑制し不活化する—

## 概要

プロスタグランジン(PG)は、それを阻害するアスピリンが癌の発症進展を抑制することから、癌の促進に働くと考えられ、これまでに様々な作用が提唱されています。しかし、実際のヒトの癌でPG、特に主要なPGであるPGE<sub>2</sub>、がどう働くかは不明です。京都大学大学院医学研究科の成宮周特任教授、Siwakorn Punyawatthananukool 研究員らのグループは、京大病院の乳癌、卵巣癌、大腸癌の患者様各5人の手術標本より癌浸潤免疫細胞を単離し、合計86,613個の細胞の単一細胞RNAシーケンス解析を実施しました。その結果、PGE<sub>2</sub>は、癌に浸潤してきた抗癌活性を發揮するT細胞やM1様マクロファージのEP4受容体に働き、これら細胞のエネルギー代謝を障害し、増殖・移動・抗癌活性を阻害して免疫抑制に働くことが分かりました。即ち、癌微小環境ではPD-1などが働く免疫学的バリアーに加えてPGE<sub>2</sub>が働く代謝バリアーが存在し、これらが相俟って免疫細胞を抑制し、癌の進展に働くと考えられます(下図)。現在、EP4阻害薬の固形癌に対する治験が進行中であり、今回の結果はこれら治験の戦略にも影響を及ぼすと思われます。

本研究結果は、2024年11月1日に、英国の国際学術誌「*Nature Communications*」にオンライン出版されました。



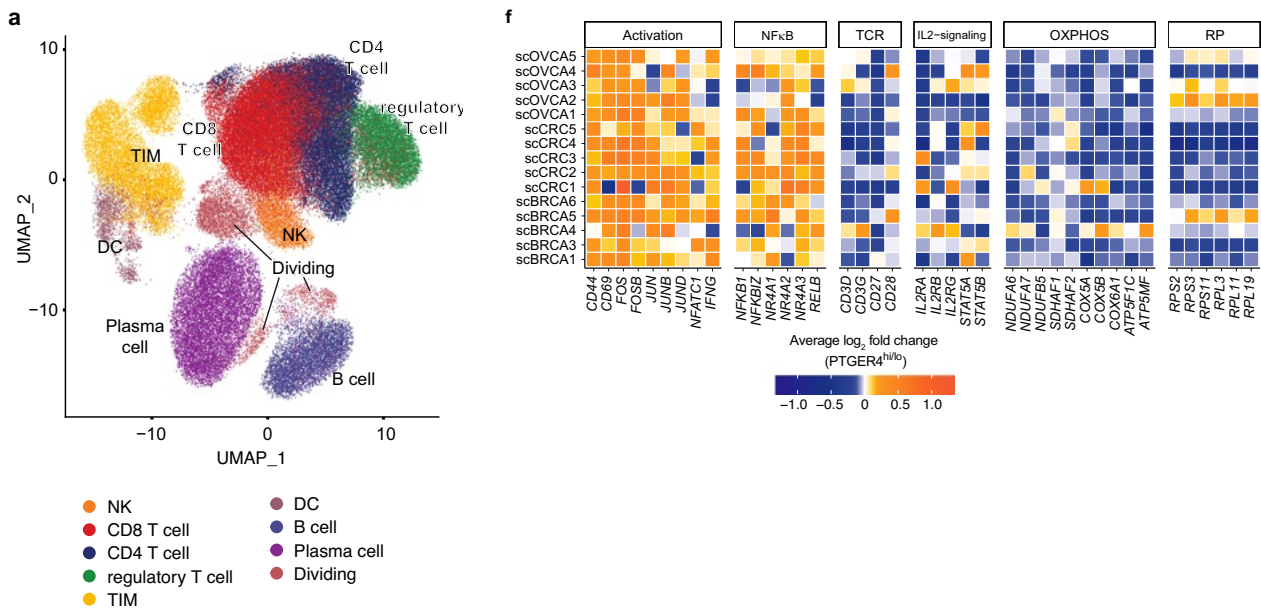
癌微小環境で免疫抑制に働く2つのバリアー

## 1. 背景

アスピリンなどの抗炎症薬が癌の発症を減少させるとともに発症した癌の進行を遅らせることはよく知られています。これは、これらの薬物が産生を阻害するプロスタグランジン(PG)、なかでも癌の中で主要な PG である PGE<sub>2</sub> が癌の促進に働くためと考えられ、これまでに様々な PGE<sub>2</sub> の作用メカニズムが動物実験を元に提唱されています。しかし、実際のヒトの癌で PGE<sub>2</sub> がどのように働いているかは不明です。本研究では、実際のヒトの癌の患者さんの手術標本をもとにその点の解明を目指しました。

## 2. 研究手法・成果

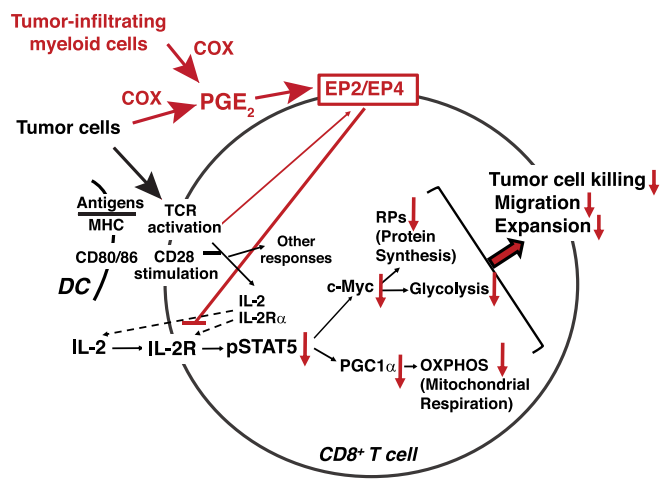
① 京大病院の乳がん、卵巣がん、大腸がんの患者さん各 5 人の手術標本よりがん浸潤免疫細胞を単離し、合計 86,613 個の細胞の単細胞 RNA シークエンス解析を実施しました(下左図；各点が一個の細胞を表す。細胞の種類毎に分けた結果を示す)。その結果、まず、これらの細胞では PGE<sub>2</sub> の 4 種の受容体のうち EP4 が強く発現していることが明らかになりました。ついで、EP4 発現が高い細胞と低い細胞での RNA 発現を比較して、EP4 発現がミトコンドリア遺伝子、解糖系遺伝子、リボソーム遺伝子の発現と逆相関していることを見出しました。この傾向は、抗癌活性を担う CD8+ T 細胞とともに M1 様マクロファージでも見られました(下右図；CD8+ T 細胞の結果を示す)。



② 上記の結果は、PGE<sub>2</sub>-EP4 経路が、癌浸潤免疫細胞でミトコンドリアや解糖系を抑制しエネルギー代謝を障害することを示唆しています。マウスの癌モデルでも似た傾向が見られたため、マウスに EP4 阻害薬と EP4 と類似のシグナル伝達を起こす EP2 阻害薬を合わせて投与し、これがどうなるかを検討しました。その結果、EP4/EP2 阻害薬投与で、エネルギー代謝の活性化がおり、免疫細胞が活性化され、癌の進展が抑制されることが分かりました。

③ そこで、これらの結果を受けて、CD8+T 細胞の培養系で PGE<sub>2</sub> を添加して、その効果を調べるとともに、これらの効果発現に至るシグナル伝達経路を解析しました。その結果、これら T 細胞が活性化されると EP2/EP4 受容体が誘導され、そこに PGE<sub>2</sub> が働くとこれら細胞でのインターロイキン 2 経路のシグナル伝達が障害され、その下流にある Myc と PGC1 という 2 つの転写因子の存在量が低下、ミトコンドリア遺伝子、

解糖系遺伝子、リボゾーム関連遺伝子の転写が減少して、これら細胞の増殖・移動・抗腫瘍活性を阻害して免疫抑制に働いていることが明らかになりました。下図は、そのメカニズムを図示したものです。



④ 以上の結果から、腫瘍微小環境では PD-1 などが働く免疫学的バリアーに加えて PGE<sub>2</sub> が働く代謝バリアーが存在し、これらが相俟って免疫細胞の活性を抑え、抗腫瘍免疫を不活化するメカニズムがあることが明らかになりました。

### 3. 波及効果、今後の予定

最初に述べたアスピリンの抗腫瘍効果発見以来、この作用を臨床応用しようという試みは繰り返し行われています。しかし、アスピリンを含む NSAIDs の胃腸障害作用や COX2 阻害薬の心血管系毒性などにより、これまで実現に至っていません。それに代わるものとして、PGE<sub>2</sub> の経路を遮断しようという試みがなされ、担癌動物を用いた治療実験で EP4 阻害薬の有効性が示され、現在、EP4 阻害薬は、いくつかの固形がんに対して治療が世界各国で行われています。今回の結果は、ヒト癌患者さんでこの薬物が働く仕組みの少なくとも一部を明らかにしたものと見え、これら治療の戦略にも影響を及ぼすものと思われます。今後は、今回の発見をもとに、このメカニズムに基づくバイオマーカーの発見に努め、EP4 阻害薬が有効な癌患者さんの層別化に役立てたいと考えています。

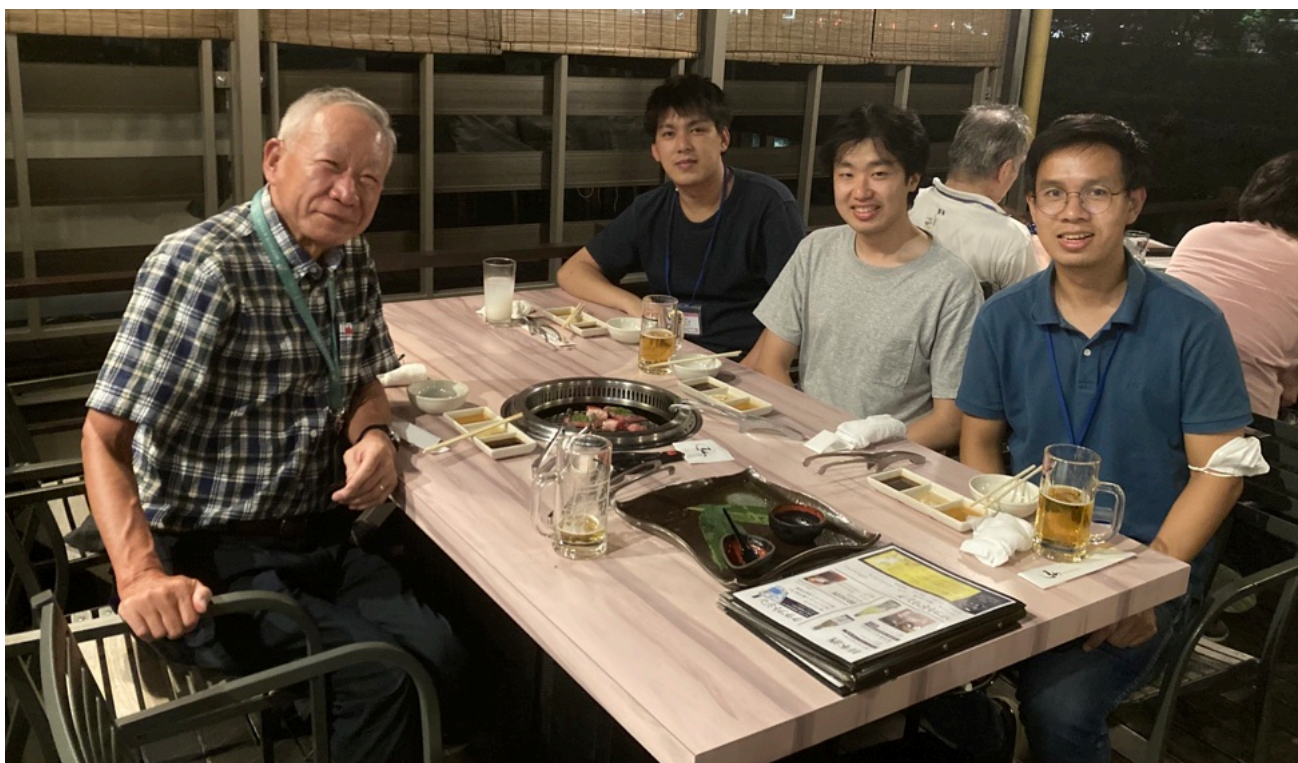
### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (20H00498)、AMED Force 研究費 (21gm40100009h0002) 及び京都大学と小野薬品工業株式会社との共同研究費で実施されました。また、スーパーコンピューターは、東京大学ヒトゲノムセンターの SHIROKANE を使用させて頂きました。

#### <研究者のコメント>

「本研究で示されたように、現在は臨床標本をバイアスなく解析して、実際のヒトの病気で何が起きているかを探究することが可能になっています。私自身、長年にわたり基礎医学研究をやってきたものですが、今回この研究で基礎医学研究だけでは分からなかったことが明らかになったことにエキサイトしています。また、今回の研究が、タイと日本の若い研究者が駆動力になってなされたことも非常に良かったと思います」(成宮)

写真左から成宮、松浦、Siwakorn, Thamrong



<論文タイトルと著者>

タイトル：Prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling induces immunosuppression in human cancer by impairing bioenergetics and ribosome biogenesis in immune cells (プロスタグランジン E2-EP2/EP4 受容体経路は、浸潤免疫細胞のエネルギー代謝、リボゾーム生合成を阻害してヒトがんで免疫抑制を誘導する)

著者：Siwakorn Punyawatthananukool, Ryuma Matsuura, Thamrong Wongchang, Nao Katsurada, Tatsuaki Tsuruyama, Masaki Tajima, Yutaka Enomoto, Toshio Kitamura, Masahiro Kawashima, Masakazu Toi, Koji Yamanoi, Junzo Hamanishi, Shigeo Hisamori, Kazutaka Obama, Varodom Charoensawan, Dean Thumkeo & Shuh Narumiya

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-024-53706-3