

教育セミナー

8月31日(金) 17:20~18:30

第1会場

鵜殿 平一郎

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野

富永 真琴

生理学研究所 細胞生理研究部門・生命創成探究センター 温度生物学研究部門

座長

河合 憲康

名古屋市立大学医学部

田淵 圭章

富山大学





ストレスが拓く腫瘍微小環境の代謝改変とがん免疫治療への応用

○鵜殿 平一郎

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 免疫学分野

Stress-induced Metabolic Reprogramming of Tumor Microenvironment toward a novel Cancer Immunotherapy

○Heiichiro UDONO

Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

腫瘍微小環境の病態生理に関する研究の目的は、腫瘍組織の増大と退縮のメカニズムを解明し、最終的には腫瘍を消退させる方法を開発することにある。昨今の腫瘍免疫学の進歩は、免疫を負に制御する制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)や骨髄由来抑制細胞(Myeloid derived suppressor cells: MDSC)、創傷治癒の際に免疫抑制的に作用するM2マクロファージに類似の腫瘍関連マクロファージ(Tumor-associated Macrophages: TAM)が腫瘍内に増加し、抗腫瘍免疫応答を抑制することを明らかにしている。これらの細胞集団が腫瘍内に増加することが、免疫でがんを退縮できない原因であることは、個々の実験事実で明白である。しかし、腫瘍を攻撃するエフェクター・メモリーCD8 T細胞(TEM)による免疫監視と、免疫を負に制御し腫瘍の増大を許してしまう免疫寛容のバランスはどのように決定されるのか、についてはほとんどわかっていない。恐らく腫瘍細胞と免疫細胞のコミュニケーションの結果に依存するだろうと推測されるが、その実態はよくわからない。

従って、腫瘍微小環境の病態生理を理解するためには、少なくとも対峙するがん細胞と複数の免疫細胞群を同時に解析する必要がある。しかしながら、そのような研究は多くはない。いずれか一方、或いは、限られた免疫細胞集団のみにフォーカスした研究がほとんどである。がん細胞だけをみてしまうと、免疫細胞による介入を見逃してしまう。逆に、免疫細胞だけに注力すれば、がん細胞の企てる免疫逃避機構の本質的な原因がわからない。我々は、2型糖尿病治療薬メトホルミンがミトコンドリアに作用し、抗酸化ストレス応答を介して解糖系を促進し、腫瘍に浸潤した免疫細胞の性質を大幅に変化させて固形がんを退縮に導くことを見出した。これまでに得られた知見に関してご紹介したい。

温度感受性TRPチャネルの生理機能と構造

○富永 真琴

生理学研究所 細胞生理研究部門・生命創成探究センター 温度生物学研究部門

Physiological function and structure of thermosensitive TRP channels

○Makoto TOMINAGA

Division of Cell Signaling, National Institute for Physiological Sciences Thermal Biology Group, Exploratory Research Center on Life and Living Systems

地球上の生物は、環境温を感知しながらそれに適応して生きている。その環境温を感知する分子群として温度感受性TRPチャネルがある。哺乳類では6のサブファミリーに28のチャネルが知られており、そのうち11 (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPA1, TRPC5) に温度感受性があると報告されている。感覚神経では、細胞膜表面に発現するイオンチャネル型温度受容体分子が温度で活性化して陽イオン流入から脱分極が起こり、電位作動性ナトリウムチャネルの活性化から活動電位が惹起されると考えられている。その陽イオン流入をもたらすイオンチャネルの中心的な分子が温度感受性TRPチャネルである。TRPチャネルはカルシウム透過性が高いことから、流入したカルシウムがTRPチャネルと複合体を形成しているカルシウム活性化クロライドチャネルを活性化して、クロライド流出からさらなる脱分極を引き起こされるモデルが提唱されている。温度感受性TRPチャネルの多くは植物由来の化学物質 (カプサイシンやメントール) でも活性化する。また、温度感受性TRPチャネルは大きな温度変化に曝されない深部臓器にも発現しており、体温近傍の小さい温度変化の中で活性化が大きく変化する。温度感受性TRPチャネルのいくつかは、その活性化温度閾値がダイナミックに変化することが知られており、TRPV1は炎症時にリン酸化等の修飾を受けて活性化温度閾値が下がり、TRPM8はホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸が増えると活性化温度閾値が上がる。このように、温度感受性TRPチャネルは多くの生物種で幅広い温度域で活性化して様々な生理機能に関わっている。昨年、ノーベル化学賞が授与された低温電子顕微鏡を用いた単粒子解析法によって、6の温度感受性TRPチャネルの構造が原子レベルで解かれている。本教育セミナーでは、温度感受性TRPチャネルの生理機能と構造を概説したい。