

がんによるミトコンドリア の「乗っ取り」による 抗腫瘍免疫応答の抑制

岡山大学学術研究院医歯薬学域 腫瘍微小環境学分野

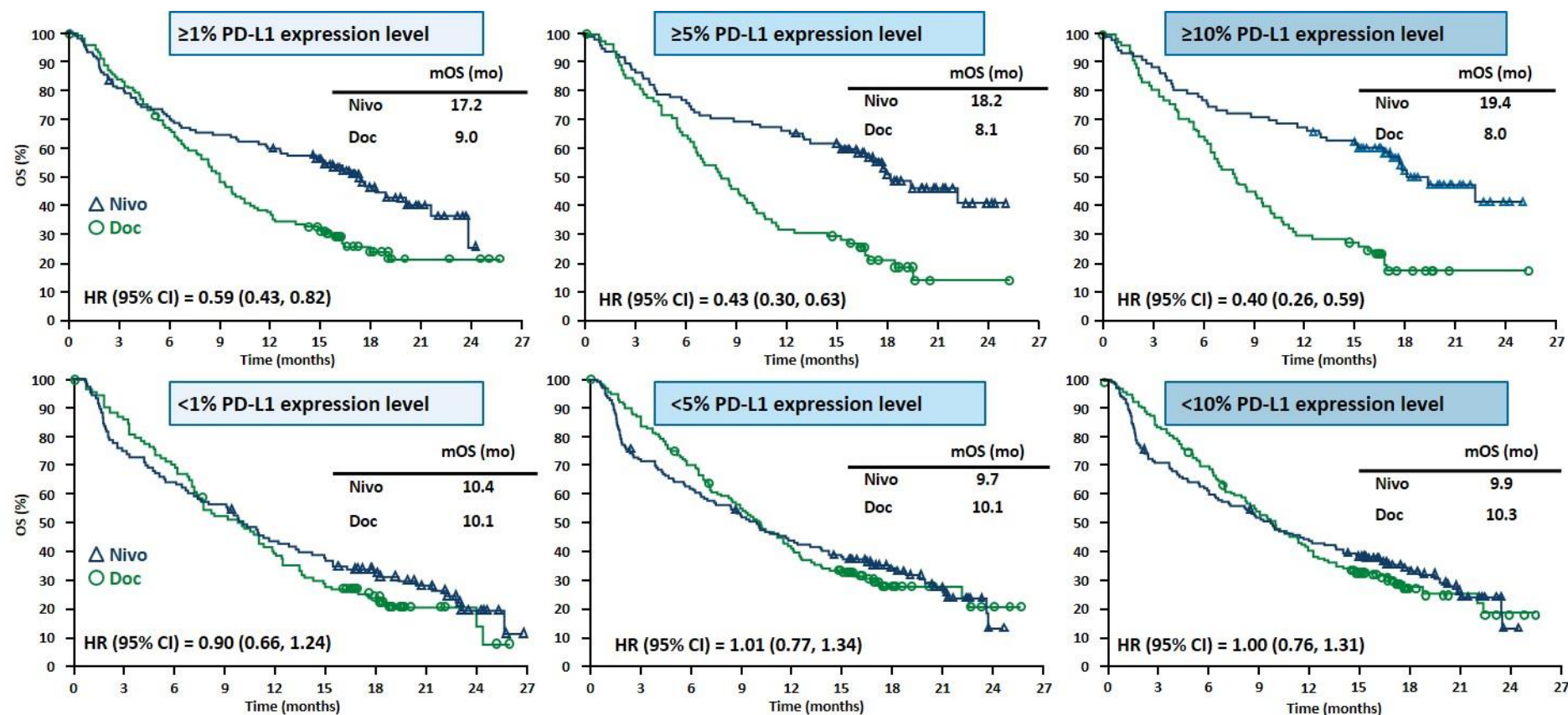
岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科

富樫庸介

従来技術とその問題点

2015年頃から既に使用されているがん免疫療法には
免疫チェックポイント阻害薬や**細胞療法**、二重特異的抗体
による**T細胞エンゲージャー**等があるが、
効果は不十分で、**T細胞疲弊**が1つの原因とされている

従来技術とその問題点

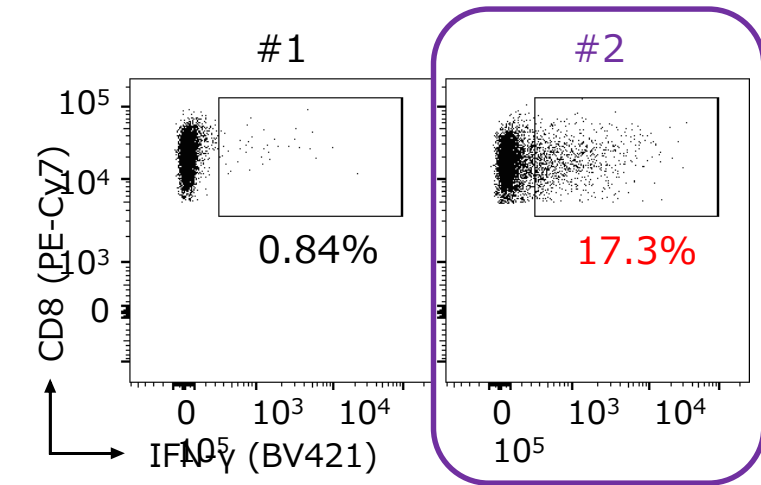
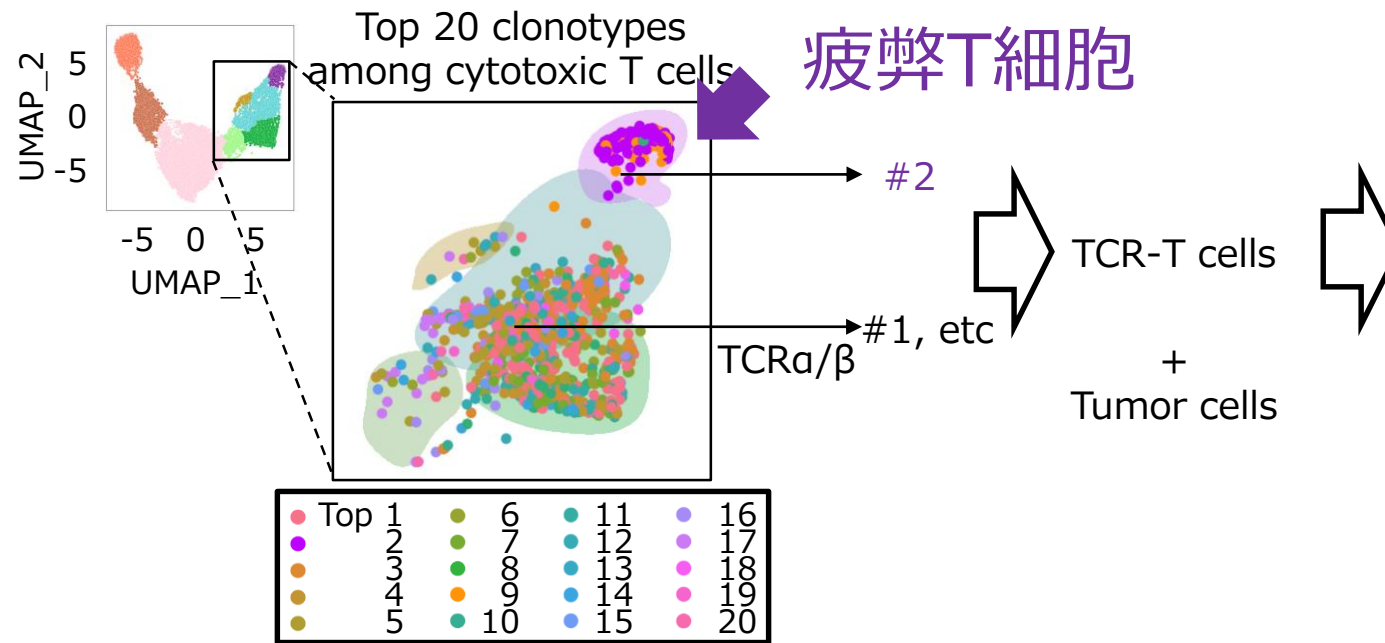


Borghaei H, et al. NEJM 2015.

T細胞疲弊

- ✓ 慢性的な抗原刺激によるT細胞の機能不全のこと
- ✓ PD-1といった抑制性の免疫チェックポイント分子を高発現し、代謝/エピゲノム変容が見られる

T細胞疲弊



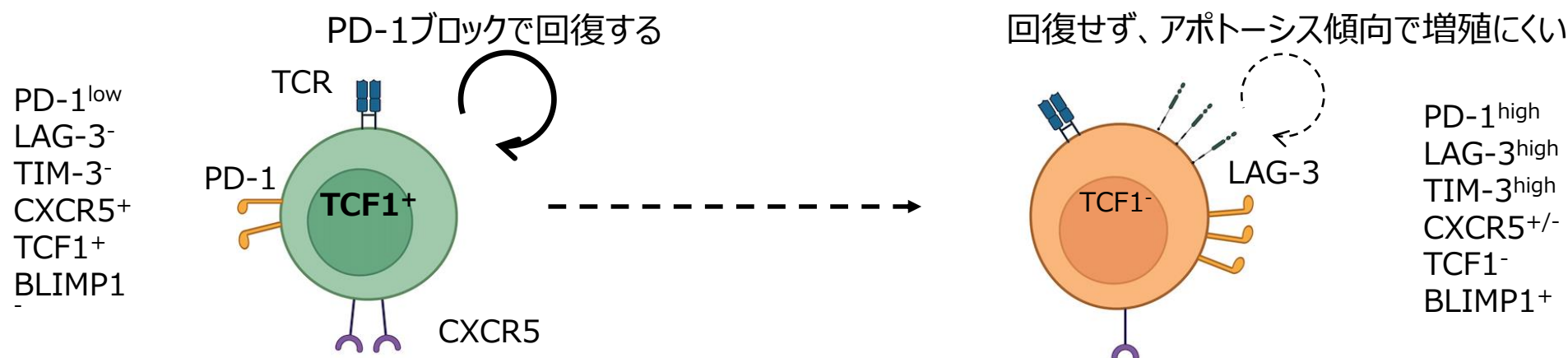
*Togashi et al, *Cell Rep* 2022.

- ✓ 腫瘍局所では疲弊T細胞こそががん細胞を直接攻撃するT細胞で、抗PD-1抗体はそのようなT細胞を活性化し効果を発揮している

T細胞疲弊

前駆型疲弊T細胞

終末分化型疲弊T細胞



*Togashi et al, *Cell Rep* 2024.

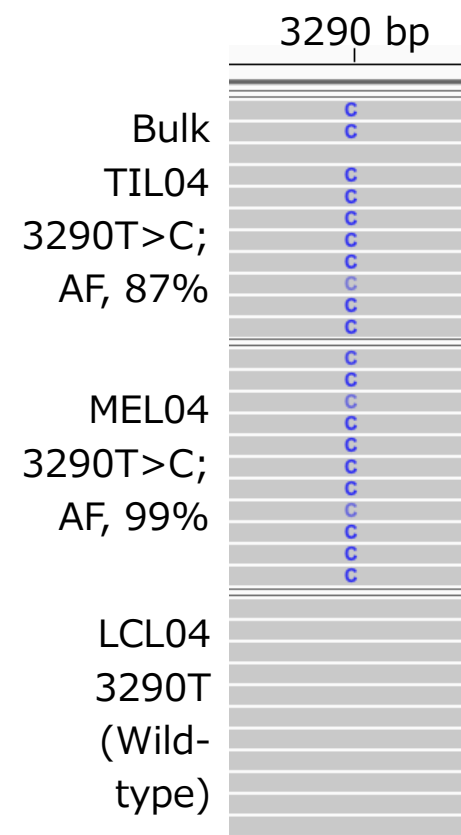
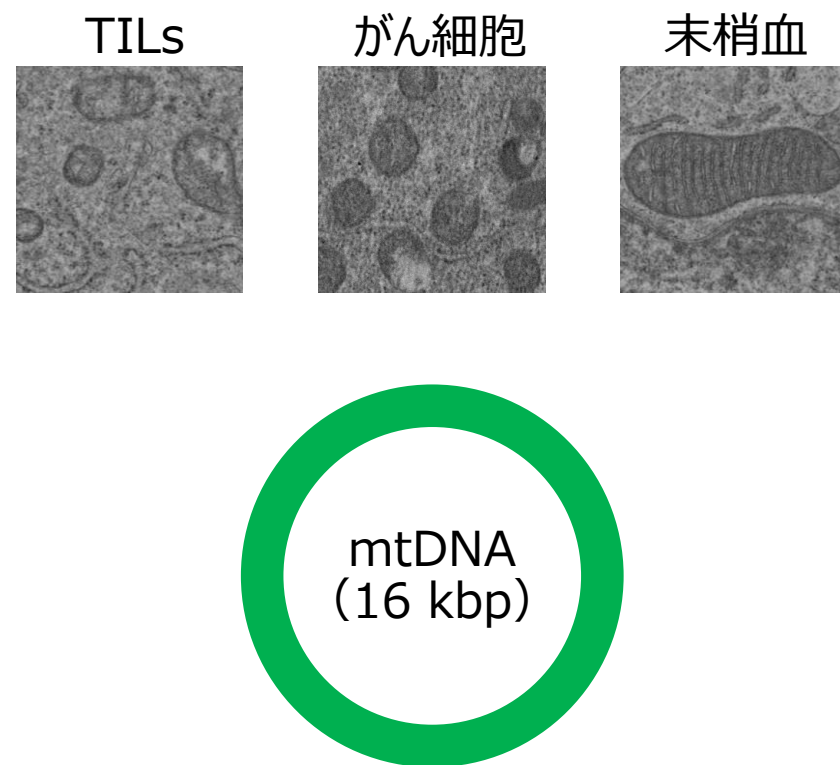
- ✓ しかしながら、抗PD-1抗体だけでは活性化が不十分な終末分化型疲弊T細胞が存在し、代謝変容が存在する

新技術の特徴

T細胞の終末分化疲弊における代謝変容に関して、
がん細胞からの**変異型ミトコンドリア伝播・置換**が
一つの要因になっていることを明らかにした

がん細胞による新しい抗腫瘍免疫応答の抑制機構である

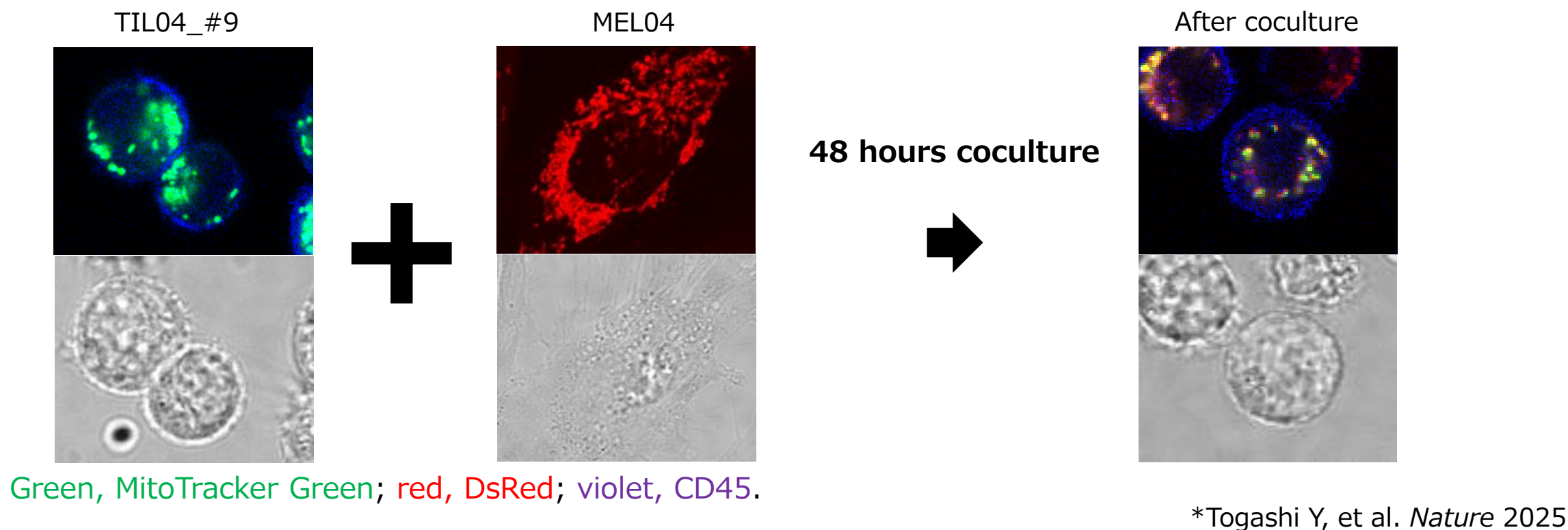
新技術の特徴



*Togashi Y, et al. *Nature* 2025

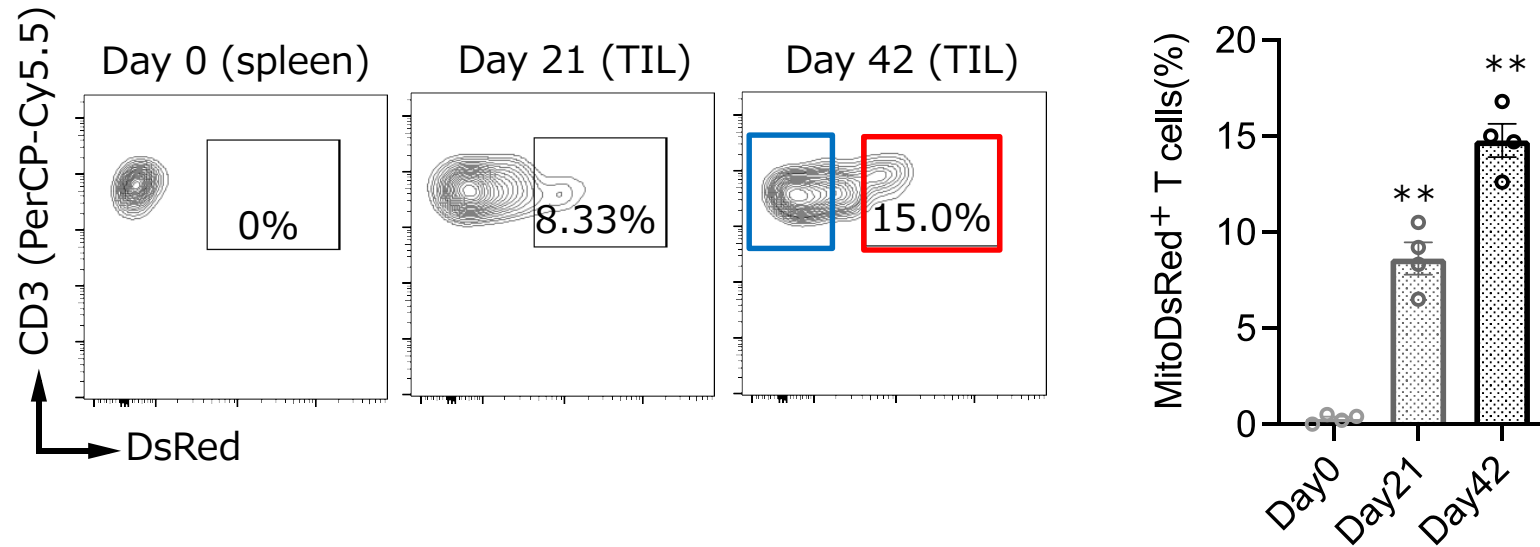
✓ がん細胞と腫瘍浸潤リンパ球（TIL）で同じmtDNA変異を同定した

新技術の特徴



- ✓ 特異的なレポータータンパク質を用いてがん細胞からTILへのミトコンドリア伝播をマウスも含めて証明した

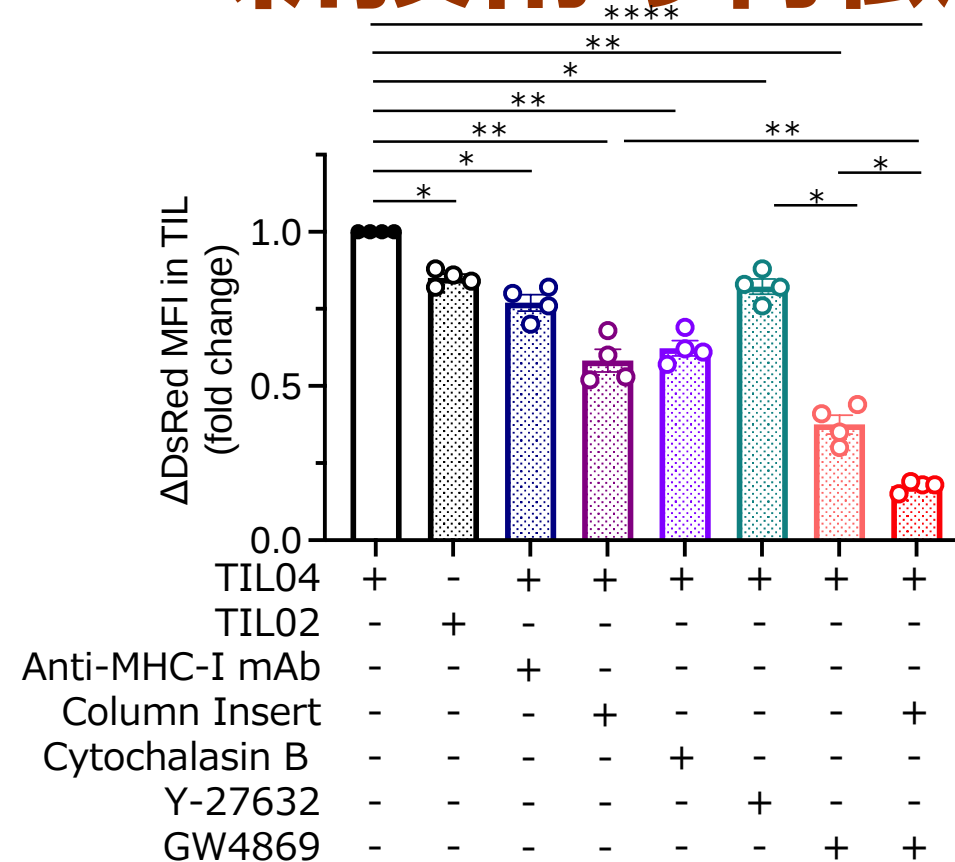
新技術の特徴



*Togashi Y, et al. *Nature* 2025

- ✓ 特異的なレポータータンパク質を用いてがん細胞からTILへのミトコンドリア伝播をマウスも含めて証明した

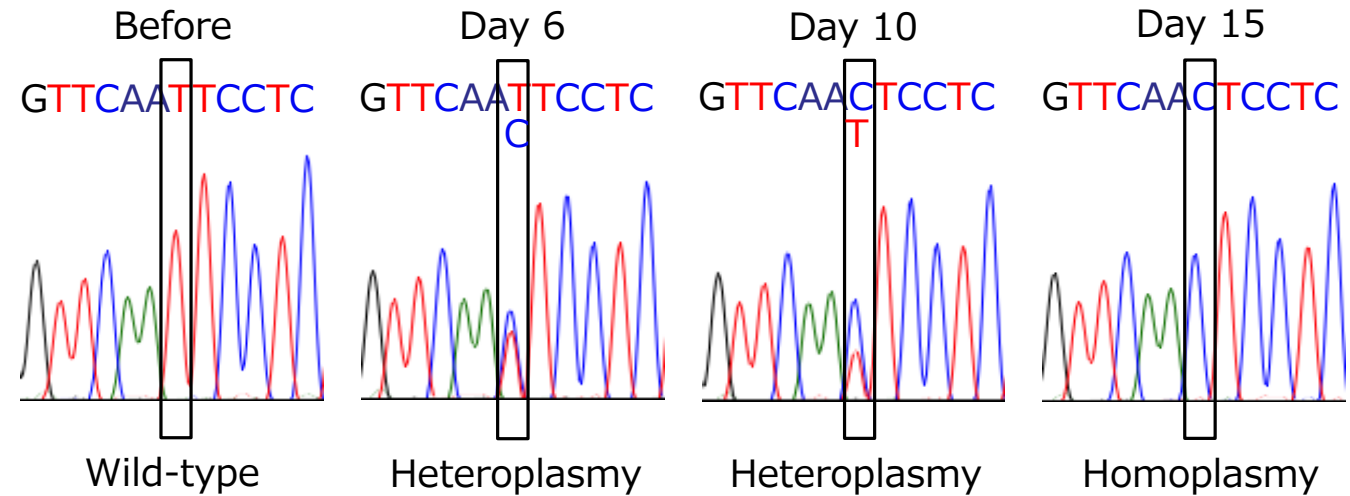
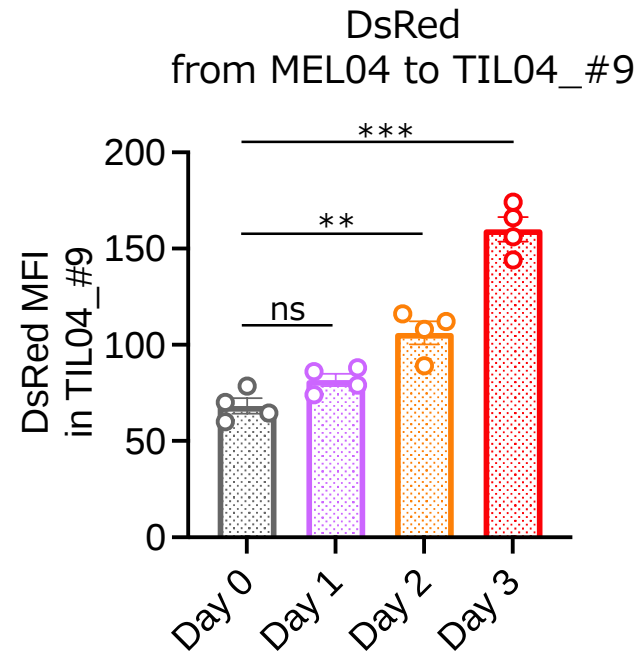
新技術の特徴



*Togashi Y, et al. *Nature* 2025

- ✓ ミトコンドリア伝播は直接接触によるトンネルナノチューブの形成や細胞外小胞によるものであった

新技術の特徴

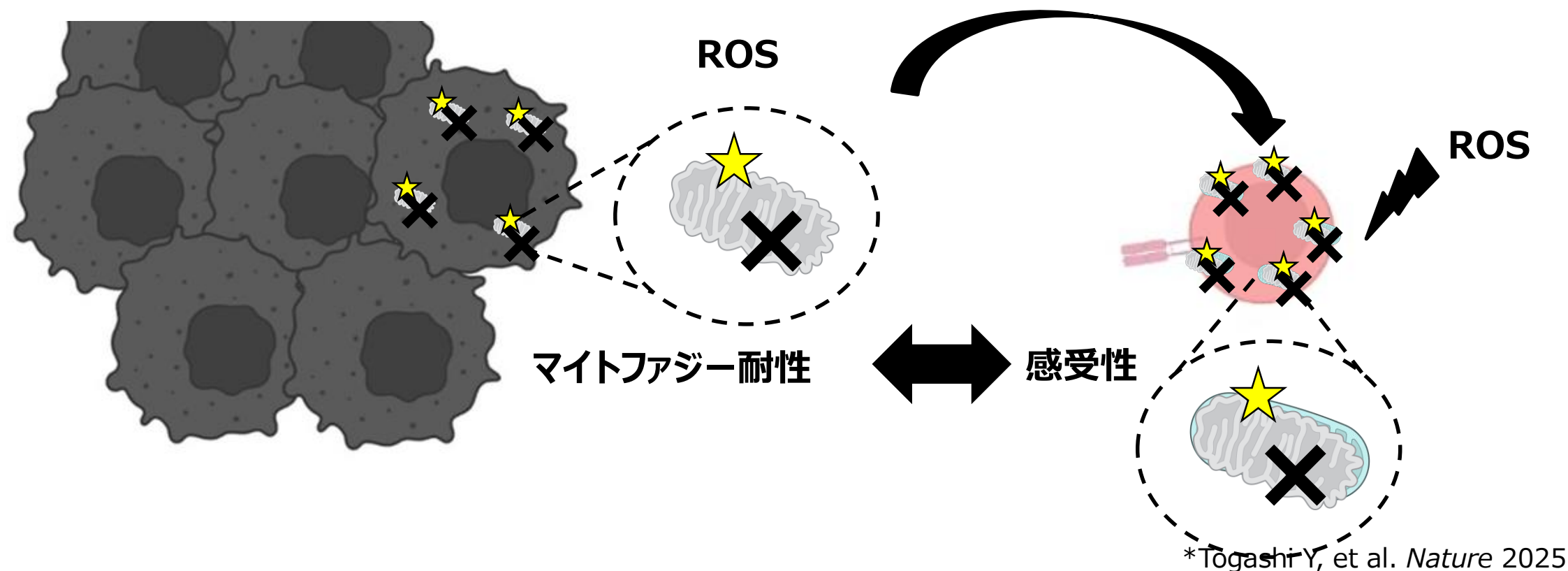


*Togashi Y, et al. *Nature* 2025

- ✓ マイトファジー阻害因子ががん細胞からTILへ共伝播するため、ミトコンドリアの「乗っ取り」が起きていた

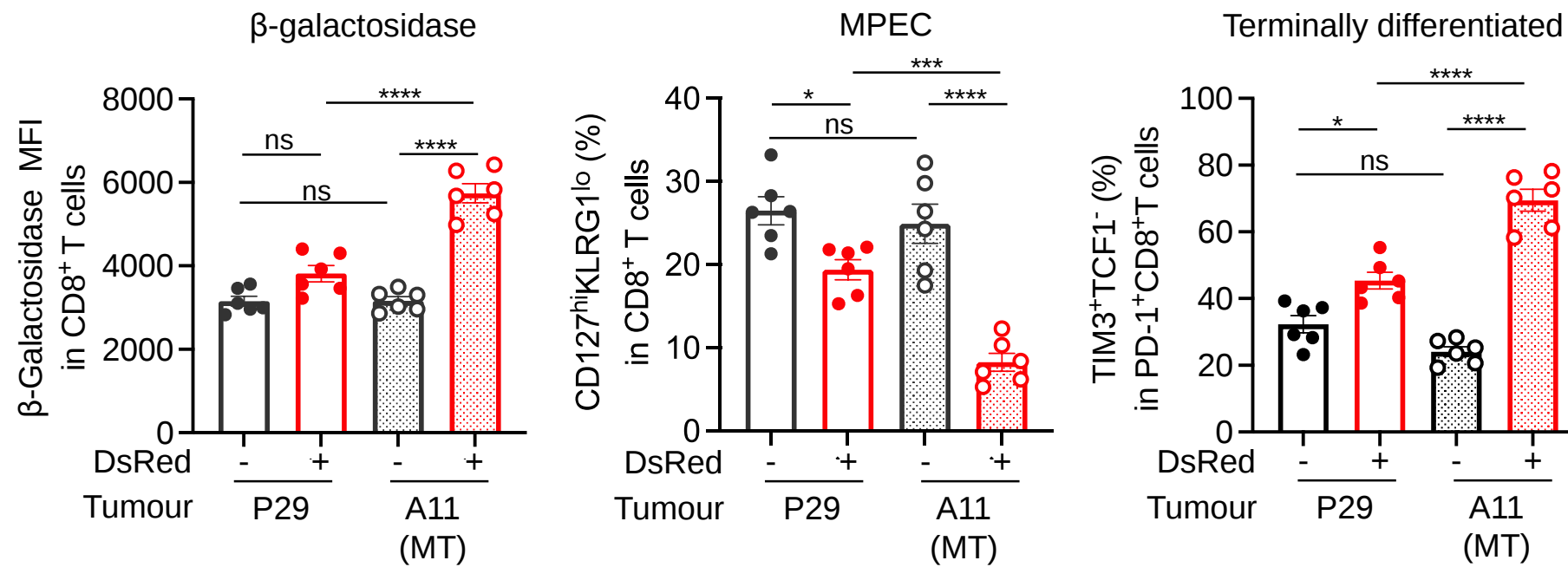
新技術の特徴

ホモプラスミー置換



- ✓ マイトファジー阻害因子ががん細胞からTILへ共伝播するため、ミトコンドリアの「乗っ取り」が起きていた

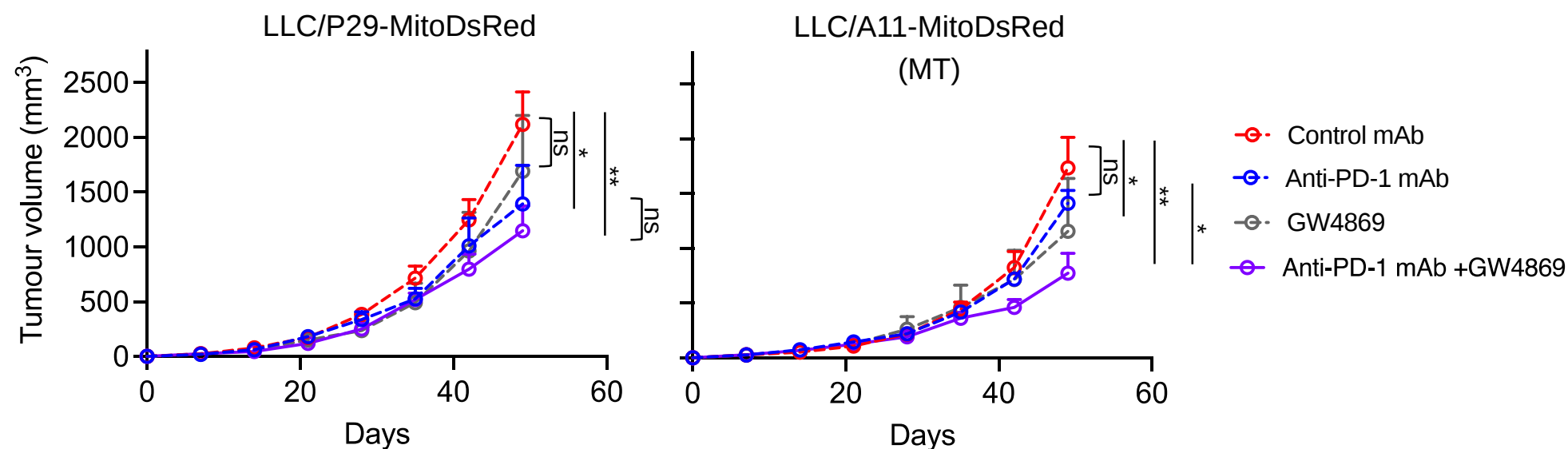
新技術の特徴



*Togashi Y, et al. *Nature* 2025

- ✓ mtDNA変異型ミトコンドリアの伝播により老化が進み、メモリー形成が障害され、終末分化疲弊が進んだ

新技術の特徴



*Togashi Y, et al. *Nature* 2025

- ✓ mtDNA変異型腫瘍は抗PD-1抗体に耐性で、細胞外小胞阻害剤で回復した

実用化に向けた課題

- ✓ 現時点ではコンセプトが主
- ✓ 特異的レポータータンパク質や独自のシングルセルシーケンスを用いて伝播を正確に評価し、機序について標的になる分子の同定し、応用を目指す

社会実装への道筋

	～2024年度				2025年度				2026年度				2027年度				2028年度				2029年度				2030年度				2031年度				2032年度			
					Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
●全体スケジュール																																				
共同研究先探索・調整																																				
共同研究実施																																				
品質規格の確立																																				
臨床研究																																				
●規制当局対応																																				
品質													☆	☆	★																					
臨床研究																					☆	☆	★													

企業への期待

mtDNA変異型ミトコンドリアががん細胞からTILに伝播し、ミトコンドリアを置換してしまうことで、老化などを促し抗腫瘍免疫応答を抑制していることを明らかにした。

→これらの特性を指標として、がん予防および治療に資する機能的食品や医薬品あるいは体外用診断薬の開発の提案

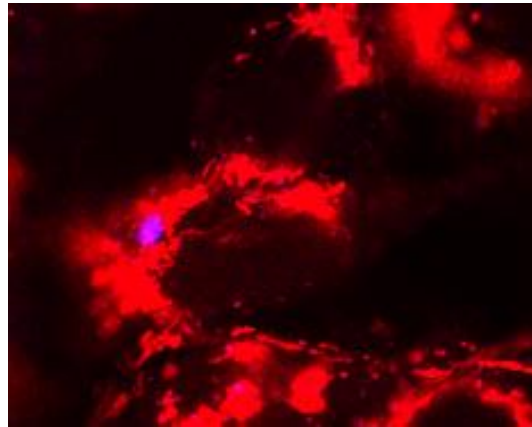
- ✓ 標的に対する創薬、機能的食品あるいは体外用診断薬の開発
- ✓ 臨床研究開発
- ✓ その他、本技術を活用した応用分野に関する共同研究

企業への貢献

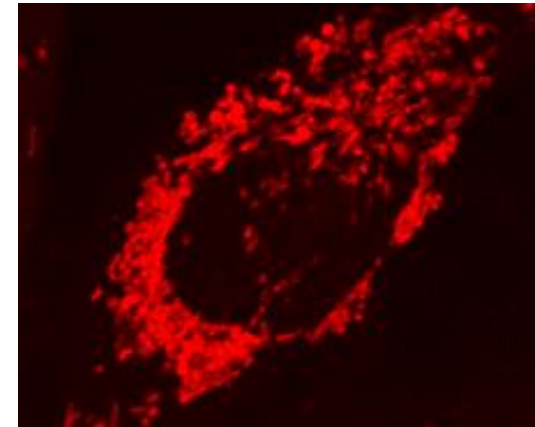
- ✓ 特異的なレポータータンパク質を用いた実験を行える
- ✓ 臨床検体、特に他では手に入りにくいTILを定期的に入手できて解析を行える、特に薬剤による活性化を生きた状態で観察できる
- ✓ mtDNA変異というわかりやすいバイオマーカーが存在する

企業への貢献

MitoTracker

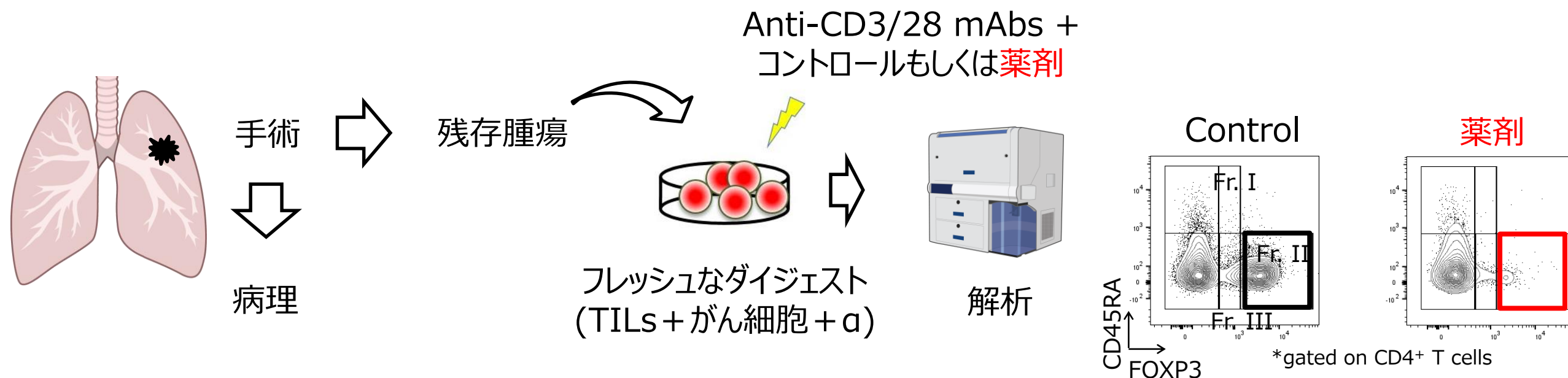


特異的レポーター



- ✓ 従来からよく用いられてきたMitoTrackerは、最近では非特異的な染色や漏れが報告され、伝播実験には適さないとされている

企業への貢献



*Togashi Y, et al. MS prepared.

- ✓ フレッシュな腫瘍ダイジェストでTILの活性化などを薬剤存在下でもアッセイ・観察可能

本技術に関する知的財産

- 発明の名称 : がんの予防または治療剤及び医薬組成物
- 出願番号 : 特願2022-178538
- 出願人 : 岡山大学、国立がん研究センター
- 発明者 : 富樫 庸介、河津 正人

ここ5年の産学連携の経歴

- ✓ 実験系メインの共同研究2件
- ✓ ヒトTILに関する共同もしくは委託研究7件

問い合わせ先

岡山大学

研究・イノベーション共創機構

TEL : 086-235-7380

E-mail : chizai@okayama-u.ac.jp

HP : <https://www.orzd.okayama-u.ac.jp>