

最新のトピックス

TOPICS

悪性腫瘍と mitochondria transfer

信州大学医学部外科学教室 消化器・移植・小児外科学分野

細田 清孝 副島 雄二

I はじめに

分子標的療法および免疫療法の開発により、様々な悪性腫瘍で治療成績の向上が報告されている。一方で膀胱癌など分子標的療法・免疫療法の有効性が乏しい悪性腫瘍も存在し、これらの悪性腫瘍に対する新規治療法の開発が求められている。

このような背景から、新規治療法に繋がりうる様々ながん研究が展開されているが、近年注目を集めている分野の1つとしてミトコンドリアとその水平伝播 (mitochondria transfer; MIT) がある。MIT は近年同定された細胞間相互作用であるが、悪性腫瘍を含め多岐に渡る病態に関与することが示唆されており、様々な研究が展開されている。本稿では悪性腫瘍とミトコンドリア、特に MIT に関する研究の最新の知見と今後の治療応用への展望について紹介する。

II 悪性腫瘍とミトコンドリア

悪性腫瘍は核 DNA の遺伝子変異がトリガーとなることは周知の事実であるが、ミトコンドリア DNA の遺伝子変異も腫瘍促進的に作用することが明らかになってきている。その機序に関しては、遺伝子変異を有したミトコンドリアによる代謝機構の変化、活性酸素種の産生、呼吸鎖の機能低下、低酸素環境の誘導、DNA あるいはタンパクの損傷が報告されており、これらは化学療抵抗性の獲得にも寄与することが示唆されている¹⁾。

更にミトコンドリア DNA は、核 DNA と比較して変異率が高い、分子構造が単純、コピー数が多いなどの悪性腫瘍のバイオマーカーとしてのポテンシャルを有しており、今後臨床応用に向けてさらなる研究が展開されることが期待されている。

III Mitochondria transfer

MIT は直近20年で明らかになった細胞間相互作用

で、元来の「細胞内には細胞分裂もしくは細胞内での生合成で得られたミトコンドリアのみが存在する」という概念を覆すものであり、近年では機序解明はもちろんのこと、悪性腫瘍を含めた様々な疾患との関連について研究が展開されている。

MIT の機序に関しては、主に tunneling nanotubes (TNTs) や gap junctional channels に代表される細胞間結合や細胞外小胞を介して MIT が行われることが明らかになっているが、その中でも特に TNTs を介した経路が重要な役割を担っていると考えられている。TNTs は細胞膜から連続する管状構造物で、それぞれの細胞の細胞質を直接接続しており、ミトコンドリアだけでなく、その他の細胞質構成物やタンパク質、microRNA、電解質イオンの輸送に寄与している。TNTs を介した MIT においては GAP43、Miro-1 等の分子機構が関わり、TNTs の形成・ミトコンドリアの輸送が行われることが示されているが、これらの分子機構のシグナルがどのようなメカニズムで発せられるのか (供給細胞・受容細胞のいずれからのシグナルなのか、あるいは双方からのシグナルなのか) は明らかになっておらず、今後展開される研究に注目が集まっている。

IV 悪性腫瘍と Mitochondria transfer

悪性腫瘍において MIT がどのような影響をもたらすのかに関しては様々な研究がなされている (表1)。表1に示した通り、MIT により正常なミトコンドリアが癌細胞に移植されることで腫瘍抑制的な効果を示すといった報告も認められる一方で MIT は腫瘍促進的な効果を示すことも報告されている。機序に関しては、腫瘍抑制的な効果については、MIT による apoptosis が誘導されること、腫瘍促進的な効果については MIT による代謝能の変化により癌細胞の増殖能・浸潤能の増強や薬剤耐性の獲得がなされることが示されている。これらの研究の中でも Saha らによる研究²⁾

表1 悪性腫瘍と mitochondria transfer に関する研究

著者	発表年	癌種	機序	レシピエント細胞／ドナー細胞	MITに伴う機能変化
Cho YM, et al.	2012	骨肉腫	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑
Elliott RL, et al.	2012	乳癌	NA	癌細胞／正常細胞	化学療法感受性↑
Lou E, et al.	2012	悪性中皮腫	TNTs	癌細胞／癌細胞	NA
Pasquier J, et al.	2013	乳癌・卵巣癌	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞・血管内皮細胞	化学療法抵抗性↑
Antanavičiūtė I, et al.	2014	喉頭癌	TNTs	NA	NA
Caicedo A, et al.	2015	乳癌	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	酸化のリン酸化↑, 増殖能↑, 浸潤能↑
Lin HY, et al.	2015	骨肉腫	NA	癌細胞／間葉系幹細胞	酸化のリン酸化↑, 増殖能↑, 浸潤能↑
Tan AS, et al.	2015	乳癌	NA	癌細胞／NA	ミトコンドリア呼吸機能↑
Moschoi R, et al.	2016	AML	エンドサイトーシス	癌細胞／間質細胞	酸化のリン酸化↑, 化学療法抵抗性↑
Lu J, et al.	2017	膀胱癌	TNTs	癌細胞（低悪性度）／癌細胞（高悪性度）	浸潤能↑, 転移能↑
Marlein CR, et al.	2017	AML	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑, アポトーシス↓
Wang J, et al.	2018	ALL	TNTs	間葉系幹細胞／癌細胞	化学療法抵抗性↑
Burt R, et al.	2019	ALL	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	化学療法抵抗性↑
Chang JC, et al.	2019	乳癌	NA	癌細胞／正常細胞	増殖能↓, 化学療法感受性↑
Ippolito L, et al.	2019	前立腺癌	TNTs	癌細胞／CAF	ミトコンドリア呼吸機能↑, 浸潤能↑
Marlein CR, et al.	2019	多発性骨髄腫	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑, アポトーシス↓, 増殖能↑
Salau C, et al.	2020	膠芽腫	TNTs・EV・食食	癌細胞／CAF	増殖能↑, 放射線感受性↓
Pinto G, et al.	2021	膠芽腫	TNTs	癌幹細胞／癌幹細胞	NA
Rabas N, et al.	2021	乳癌	EV	癌細胞／癌細胞	浸潤能↑, 転移能↑
Valdebenito S et al.	2021	膠芽腫	TNTs	星状膠細胞／癌細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑
Abad E, et al.	2022	乳癌	EV	癌細胞（抗癌剤感受性）／癌細胞（抗癌剤耐性）	化学療法抵抗性↑
Kumar PR, et al.	2022	悪性黒色腫	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑, 増殖能↑, 化学療法抵抗性↑
Saha T et al.	2022	乳癌・肺癌	TNTs	癌細胞／NKT細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑, 増殖能↑, 抗腫瘍免疫↓
Celik A, et al.	2023	前立腺癌・卵巣癌	NA	癌細胞／間質細胞	浸潤能↓, 化学療法感受性↑
Goliwas KF, et al.	2023	乳癌	TNTs	癌細胞／CAF	浸潤能↑
Kidwell CU, et al.	2023	乳癌	TNTs	癌細胞／マクロファージ	増殖能↑
Nakhle J, et al.	2023	膠芽腫	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑, 増殖能↑
Wang S, et al.	2023	肺癌	エンドサイトーシス	癌細胞／リンパ球	解糖系↑, 増殖能↑
Zhang H, et al.	2023	肺癌・結腸癌	NA	癌細胞／T細胞	NA
Zhang W, et al.	2023	骨肉腫	NA	癌細胞／血小板	ミトコンドリア呼吸機能↑, 浸潤能↑
Frisbie L, et al.	2024	卵巣癌	TNTs	癌細胞／間葉系幹細胞	ミトコンドリア呼吸機能↑, 増殖能↑, 化学療法抵抗性↑
Jing M, et al.	2024	肝細胞癌	TNTs	癌細胞／癌細胞	浸潤能↑
Kuo FC, et al.	2024	悪性黒色腫	NA	癌細胞／血管内皮細胞	増殖能↑
Veilleux V, et al.	2024	乳癌	PMP	癌細胞／血小板	ミトコンドリア呼吸機能↑, 浸潤能↑
Zhou H, et al.	2024	乳癌・肺癌	TNTs	癌細胞／骨細胞	抗腫瘍免疫↑

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CAF, cancer-associated fibroblast; EV, extracellular vesicles; NA, not applicable; PMP, Platelet-Derived Microparticles; TNTs, tunneling nanotubes

と Zhang らによる研究³⁾は今後の悪性腫瘍と MIT に関する研究のマイルストーンとなりうる研究であり、概要を紹介したい。Saha らは① MIT は NKT 細胞から癌細胞へほぼ一方向性であること, ② MIT により癌細胞の代謝能が向上し NKT 細胞の代謝能が低下したこと, ③ TNTs 阻害薬の L-778123により抗腫瘍免疫応答が増強され, 免疫チェックポイント阻害薬との併用で抗腫瘍効果の上乗せが認められたことを示した。この研究により MIT は免疫回避の新たなメカニズムであることが示唆され, 免疫療法の新たな治療標的として MIT が注目されることとなった。また, Zhang らは単細胞 RNA sequence (scRNA-seq) をベースと

した MIT 解析のパイプライン (MERCİ) を作成した。MERCİ の開発により, 近年注目を集めている scRNA-seq でも MIT の解析が可能になり, より詳細かつ大規模な解析が可能になることが期待されている。

一方で現状では, MIT の腫瘍促進・抑制効果のバランスがどのように取られているのか, それは癌種により変化するものなのか, あるいは MIT で移動するミトコンドリアの機能や量によるもののかなど, 多くのことが解明されていない。治療への応用を考える上でもこれらを明らかにすることは非常に重要であり, 同メカニズムに焦点を当てた研究結果が待たれる。

V Mitochondria transfer を標的とした治療

MIT を標的とした治療としては、先項で述べた腫瘍抑制効果に基づいたミトコンドリア移植療法と腫瘍促進効果に基づいた MIT 阻害療法の 2 つの方向性で研究が進められている。ミトコンドリア移植療法は正常細胞のミトコンドリアを移植する治療法で、主にミトコンドリア病に対する治療として開発が進められているが、悪性腫瘍においてもいくつかの報告がある。しかしながら、現時点ではこの治療法は癌細胞特異的にミトコンドリアを移植する方法やミトコンドリアが癌細胞に到達するまでの保護の方法、適切なミトコンドリアの投与量の設計など臨床応用に向けては解決すべきハードルが多く残されており、今後更なる研究が必要である。一方、MIT 阻害療法はメトホルミン、微小管阻害剤、アクチン重合阻害剤など、臨床使用が

可能、あるいは動物実験で安全性がある程度確立されている薬剤により TNTs を阻害するため、前述のミトコンドリア移植療法と比較すると臨床応用へのハードルが低い。また前項で紹介した Saha らの論文で同定された L-778123 など毒性が極めて少なく TNTs を阻害する薬剤も開発され、それらの薬剤は免疫療法との併用や化学療法抵抗例に対する投与で抗腫瘍効果が示唆されているため、今後の臨床応用へ期待が高まっている。

VI おわりに

悪性腫瘍におけるミトコンドリア・MIT について概説した。MIT は悪性腫瘍の新規治療に繋がりうる細胞間相互作用として注目を集めており、研究が更に展開され、MIT を標的とした治療法の確立、臨床応用の実現がなされることが期待されている。

文 献

- 1) Nagase H, Watanabe T, Koshikawa N, et al: Mitochondria: Endosymbiont bacteria DNA sequence as a target against cancer. *Cancer Sci* 112: 4834-4843, 2021
- 2) Saha T, Dash C, Jayabalan R, et al: Intercellular nanotubes mediate mitochondrial trafficking between cancer and immune cells. *Nat Nanotechnol* 17: 98-106, 2022
- 3) Zhang H, Yu X, Ye J, et al: Systematic investigation of mitochondrial transfer between cancer cells and T cells at single-cell resolution. *Cancer Cell* 41: 1788-1802. e1710, 2023