

発表論文:

Hideki Ikeda, Katsushige Kawase, Tatsuya Nishi, Tomofumi Watanabe, Keizo Takenaga, Takashi Inozume, Takamasa Ishino, Sho Aki11, Jason Lin, Shusuke Kawashima, Joji Nagasaki, Youki Ueda, Shinichiro Suzuki, Hideki Makinoshima, Makiko Itami, Yuki Nakamura, Yasutoshi Tatsumi1, Yusuke Suenaga, Takao Morinaga, Akiko Honobe-Tabuchi, Takehiro Ohnuma, Tatsuyoshi Kawamura, Yoshiyasu Umeda, Yasuhiro Nakamura, Yukiko Kiniwa, Eiki Ichihara, Hidetoshi Hayashi, Jun-ichiro Ikeda, Toyoyuki Hanazawa, Shinichi Toyooka, Hiroyuki Mano, Takuji Suzuki, Tsuyoshi Osawa, Masahito Kawazu, Yosuke Togashi

Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment

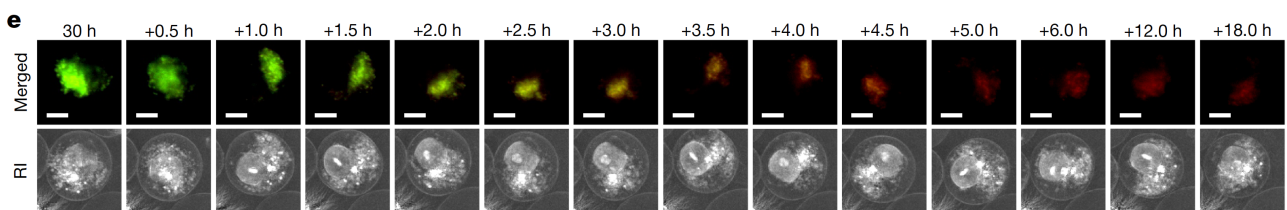
Nature, 22 January 2025

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08439-0>

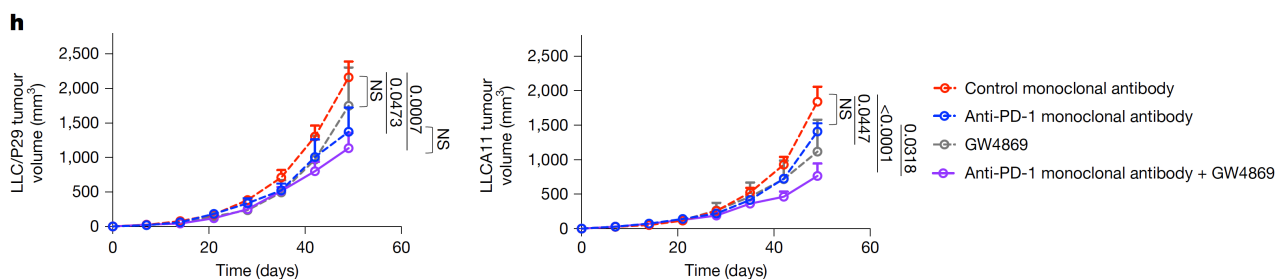
研究目的および概要:

がん細胞が腫瘍微小環境内で免疫回避を達成する新たなメカニズムとして、がん細胞から腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) へミトコンドリアが移行する現象に着目した。具体的には、がん細胞由来の変異を持つ mtDNA を含むミトコンドリアが TIL に移行することで、T 細胞の代謝異常、老化、およびエフェクター機能の低下が引き起こされ、結果として抗腫瘍免疫が阻害されるという点を明らかにした (図 1)。さらに、臨床標本や in vitro・in vivo 実験を通じ、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 治療を受ける患者において、mtDNA 変異が悪性因子となる可能性も示唆した (図 2)。

(図 1)



(図 2)



先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？:

従来、がん細胞と T 細胞間の相互作用や免疫逃避機構としては、免疫抑制性分子や代謝リプログラミングに注目が集まっていたが、本研究は「ミトコンドリアの直接的・間接的な移行」という全く新しいメカニズムに焦点を当てた。TIL における mtDNA 変異の獲得が、がん細胞由来のミトコンドリア移行によって起こることを初めて示しました点が他の先行研究と比べて革新的である。NGS、電子顕微鏡、リアルタイムのイメージング、そして細胞間接触や小型 EV の関与を阻害する各種阻害剤を用いることで、直接および間接のミトコンドリア移行を詳細に追跡・評価した。また、USP30 などの mitophagy 阻害分子の同時移行が、受容細胞側でのミトコンドリア保持に寄与していることも示した。

どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか:

- ・ **臨床サンプル解析:** 患者由来の TIL およびがん細胞から mtDNA シーケンシングを行い、双方で同一の mtDNA 変異が認められることを確認。
- ・ **in vitro 実験:** がん細胞にミトコンドリア特異的蛍光プロテイン (MitoDsRed) を導入し、TIL との共培養系でミトコンドリア移行を可視化。トンネリングナノチューブや小型 EV をブロックすることで、移行機構の解明をした。
- ・ **時間経過の追跡および単一細胞解析:** 移行後、TIL におけるミトコンドリアのホモプラスミー (同一変異のみが残る状態) への置換を、時間経過とともにシングルセルレベルで評価。
- ・ **in vivo 実験:** マウス腫瘍モデル (Lewis 肺がん細胞系など) を用い、実際の腫瘍内でミトコンドリア移行が起こり、T 細胞機能にどのような影響を及ぼすかを検証した。
- ・ **USP30 阻害実験:** ミトコンドリア移行とその後の TIL の機能低下に対して、USP30 阻害剤や siRNA によるノックダウン実験を行い、ミトコンドリアの自浄作用阻害が移行後のホモプラスミー形成に寄与していることを示した。

その他、議論した内容:

- ・ mtDNA シークエンスの解析結果の示し方に疑問が残る (87%置換しているのであれば、残り 13%置換していない塩基の波も表示されるはず)。
- ・ 腫瘍拡大抑制の実験結果において、mtDNA の野生型群と変異型群とで同じプロットで示した方が mtDNA の変異によって ICI 抵抗性が得られることをより示せるのではないかと。

この研究をさらに発展させるとしたら:

- ・ TIL 由来の mtDNA が癌細胞に移行した際にどのような役割を担うのかを示す。
- ・ mtDNA の変異がない約 6 割の患者に対して、どのような機序で ICI が無効になっているのかを示す。