

2024年11月25日
記者発表

腫瘍内高乳酸によってヒストン修飾と免疫抑制 を誘導する新たな経路の発見

発表者

和歌山県立医科大学医学部

分子遺伝学講座	教授	井上 徳光	(いのうえ のりみつ)
泌尿器科学講座	教授	原 勲	(はら いさお)
分子遺伝学講座	講師	馬場 崇	(ばば たかし)
泌尿器科学講座	助教	村岡 聡	(むらおか さとし)

ワールブルグ効果と腫瘍内高乳酸環境

	グルコース1分子あたり
解糖系(サイトゾル)	2ATP
電子伝達系(ミトコンドリア)	約28ATP

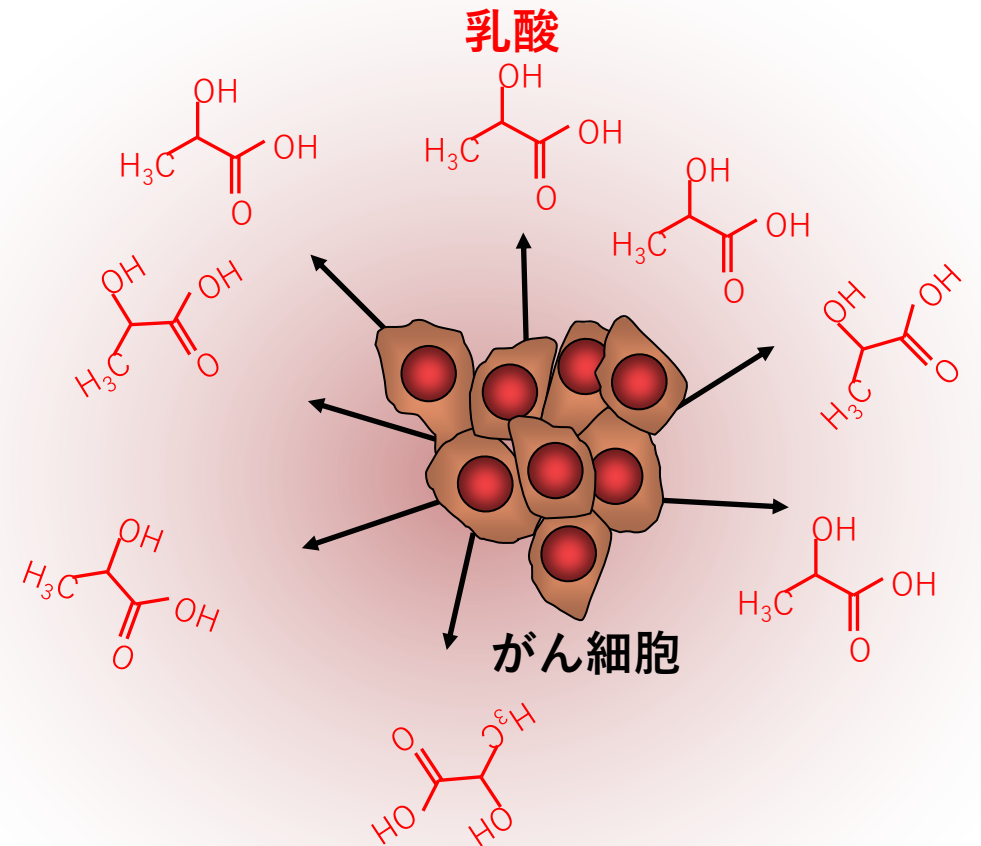
『分子細胞生物学 第8版』より参照

- ・がん細胞は、酸素存在下でさえ、解糖系を亢進している。

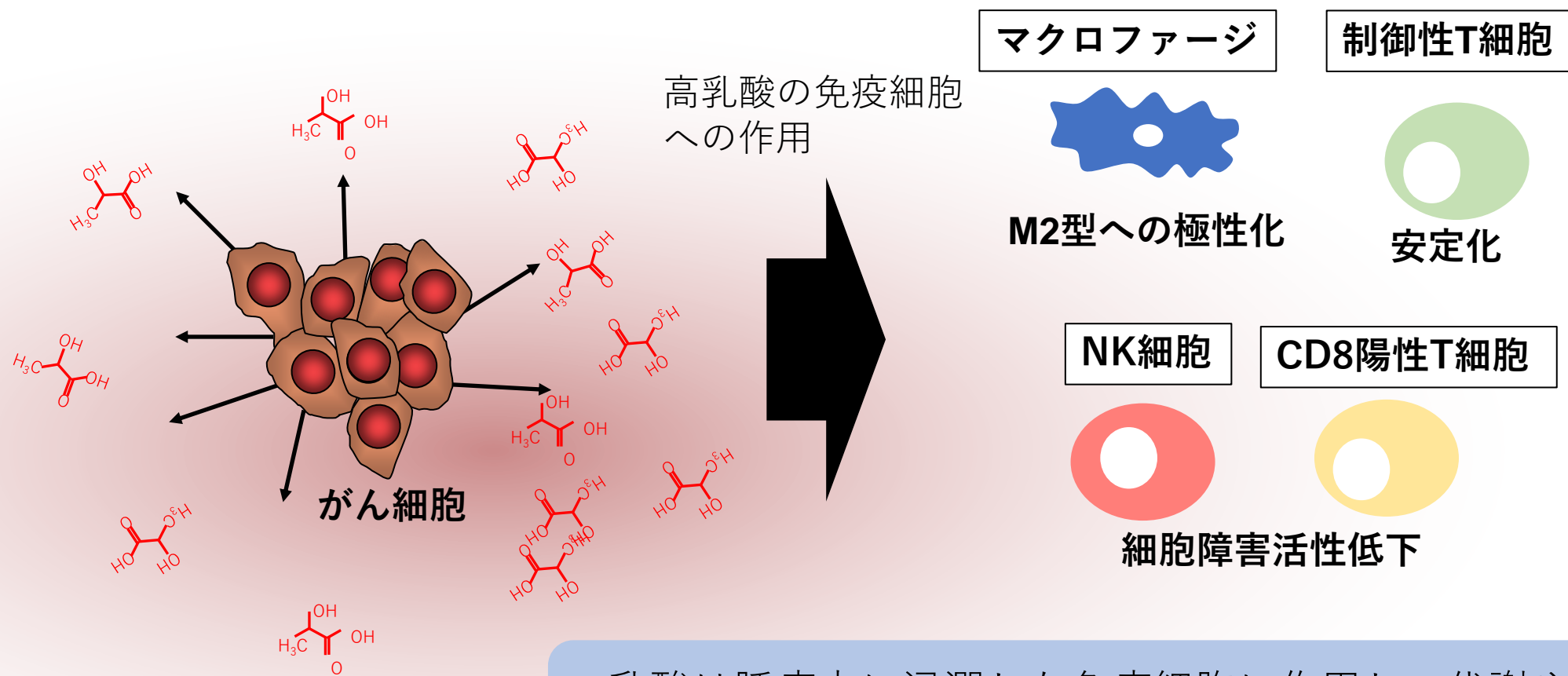
→ ワールブルグ効果

- ・がん細胞は解糖系の代謝産物である乳酸を過剰に産生し、細胞外に分泌している。

→ 腫瘍内の高乳酸環境の形成



腫瘍内の免疫細胞は高乳酸環境に晒されている



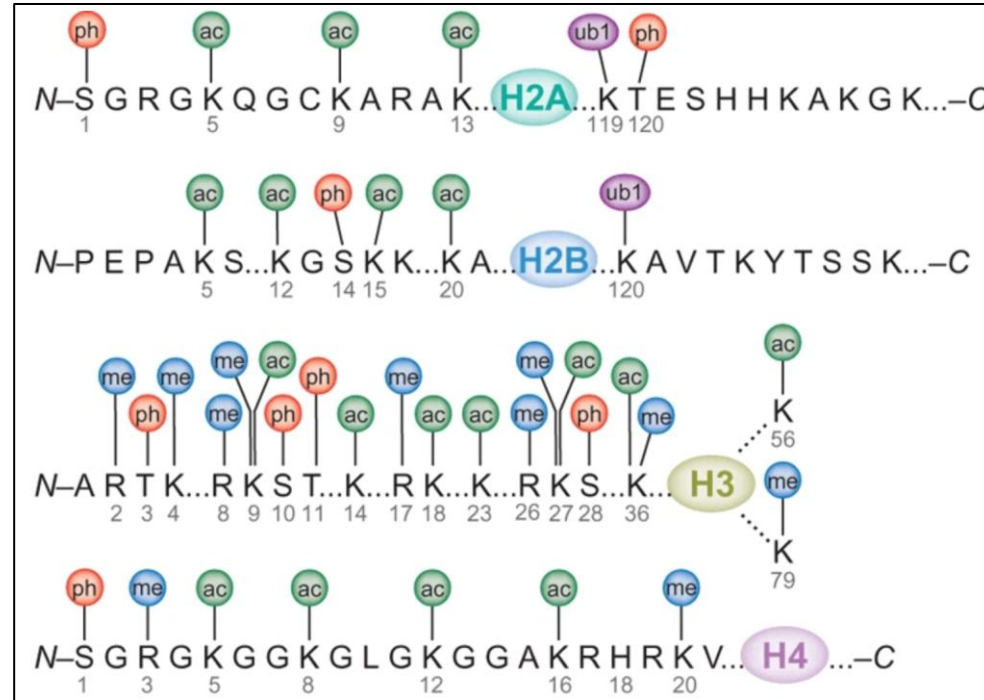
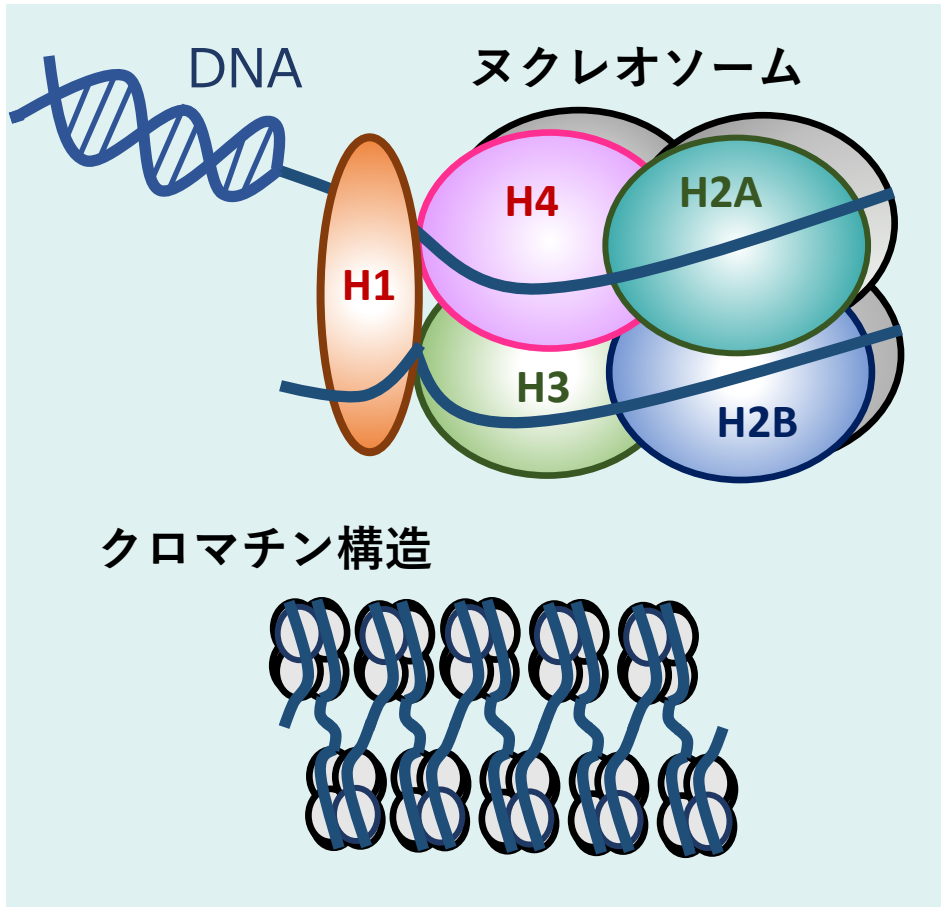
・ 乳酸は腫瘍内に浸潤した免疫細胞に作用し、代謝や転写を制御する。
→免疫細胞の抗腫瘍免疫が抑制される。



腫瘍内に浸潤した免疫細胞の多様性や乳酸シグナルの複雑性から、乳酸の作用の全貌は未解明である。

ヒストン修飾とエピジェネティックな遺伝子制御

・ヒストンの種類と修飾



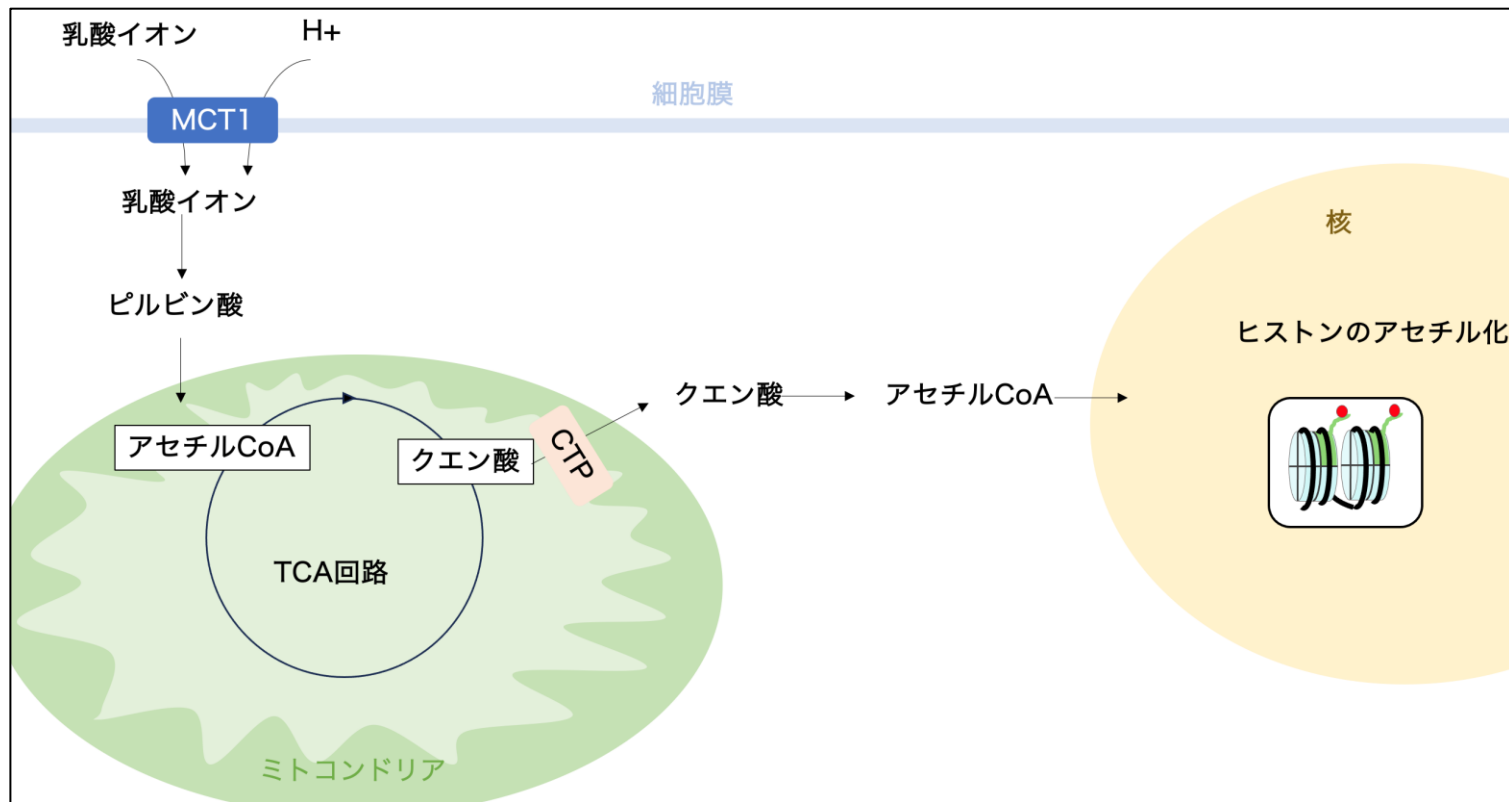
ac アセチル化
me メチル化
ub1 ユビキチン化
ph リン酸化

Bhaumik SR. et al. Nat Struct Mol Biol. 2007 Nov;14(11):1008-16.

- ・ヒストンは5種類からなる核内に存在する蛋白。
- ・ヒストンテールの主にリシン残基は修飾を受け遺伝子発現を調節。

乳酸とヒストンアセチル化との関係

- 乳酸は細胞内に取り込まれるとヒストンアセチル化酵素の基質であるアセチルCoAに変換される



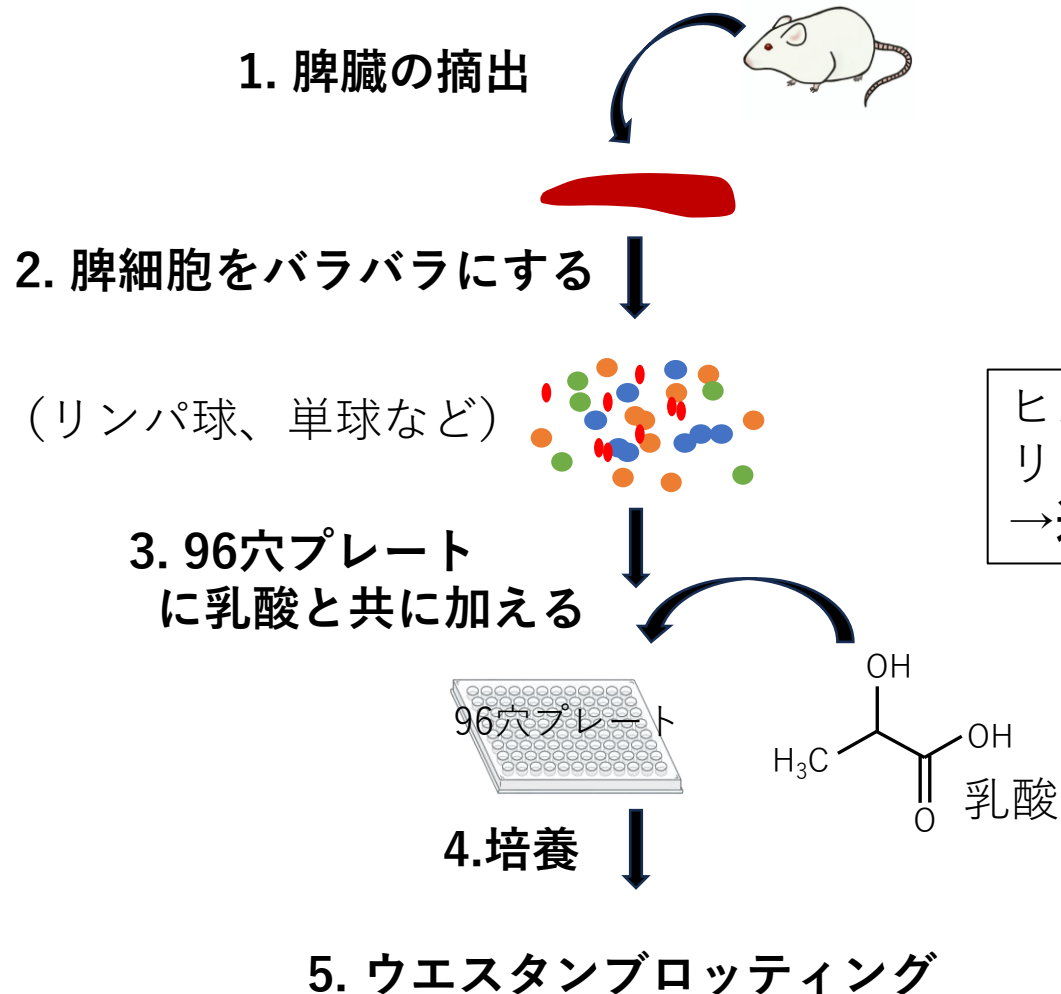
Noe JT. et al.
Sci Adv. 2021 Nov 12;7(46):eabi8602.

Shi W. et al.
Cell Rep. 2024 Feb 27;43(2):113746.

- 乳酸はヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、ヒストンH3やH4の様々なリシンのアセチル化を増加させる。

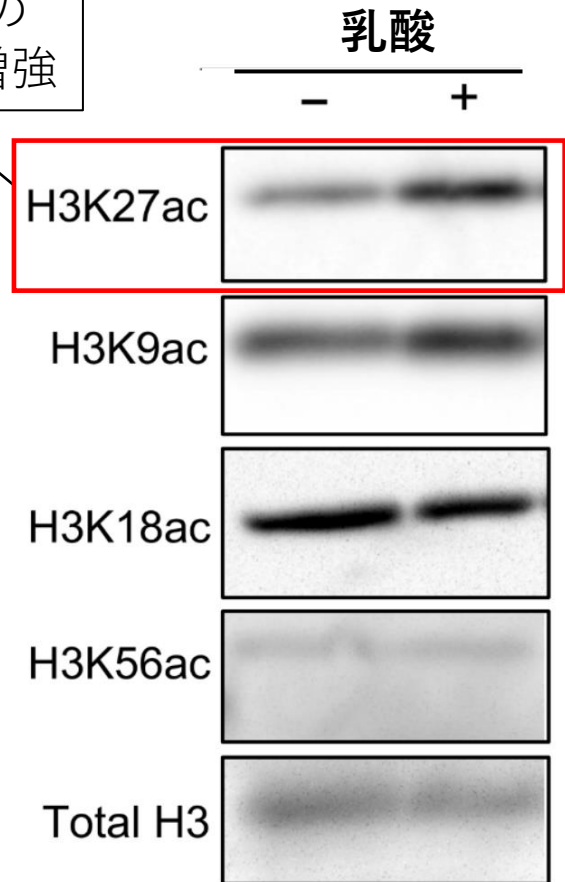
Latham T. et al. Nucleic Acids Res. 2012 Jun;40(11):4794-803.

乳酸は免疫細胞のヒストンH3の27番目の リシンアセチル化 (H3K27ac) を促進する



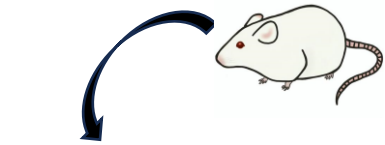
ヒストンH3の27番目の
リシンアセチル化の増強

ヒストンH3の27番目の
リシンアセチル化
→ 遺伝子発現を正に制御する



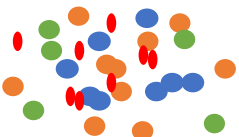
高乳酸環境ではB細胞のH3K27acの促進が顕著である

1.脾臓の摘出

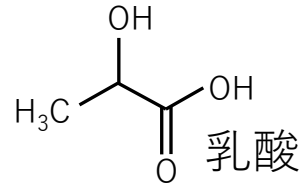
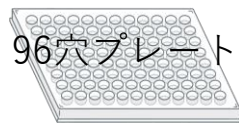


2.脾細胞をバラバラにする

(リンパ球、単球など)



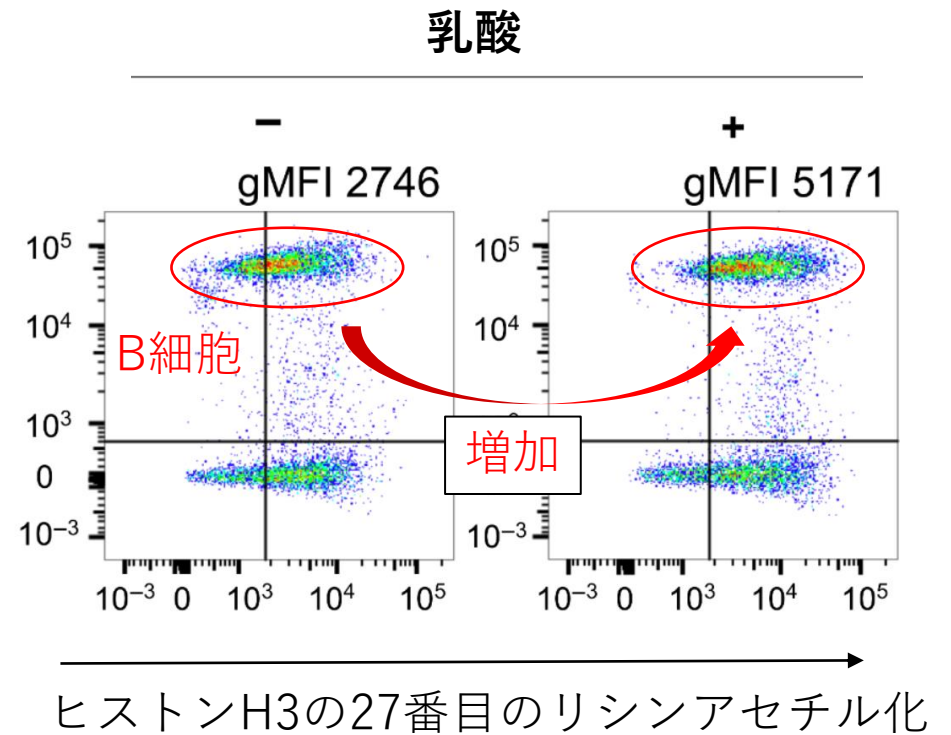
3.96穴プレート
に乳酸と共に加える



4.培養

5. フローサイトメトリー
(様々な免疫細胞のマーカーとH3K27acの共染色)

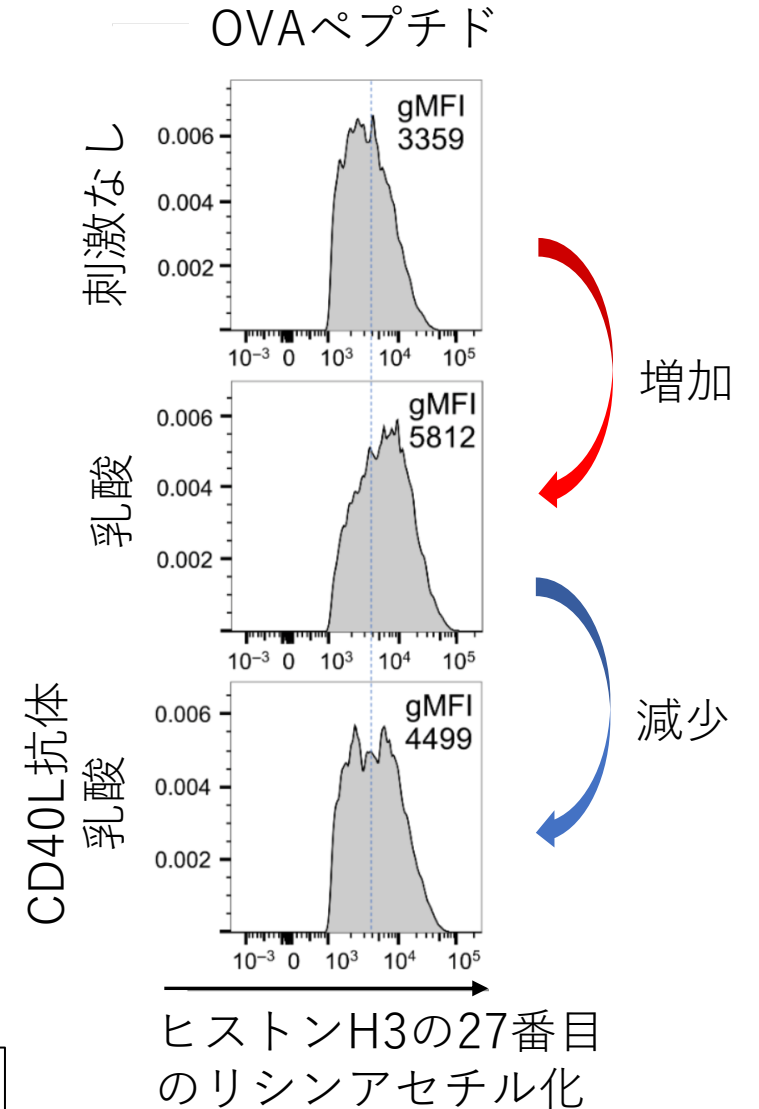
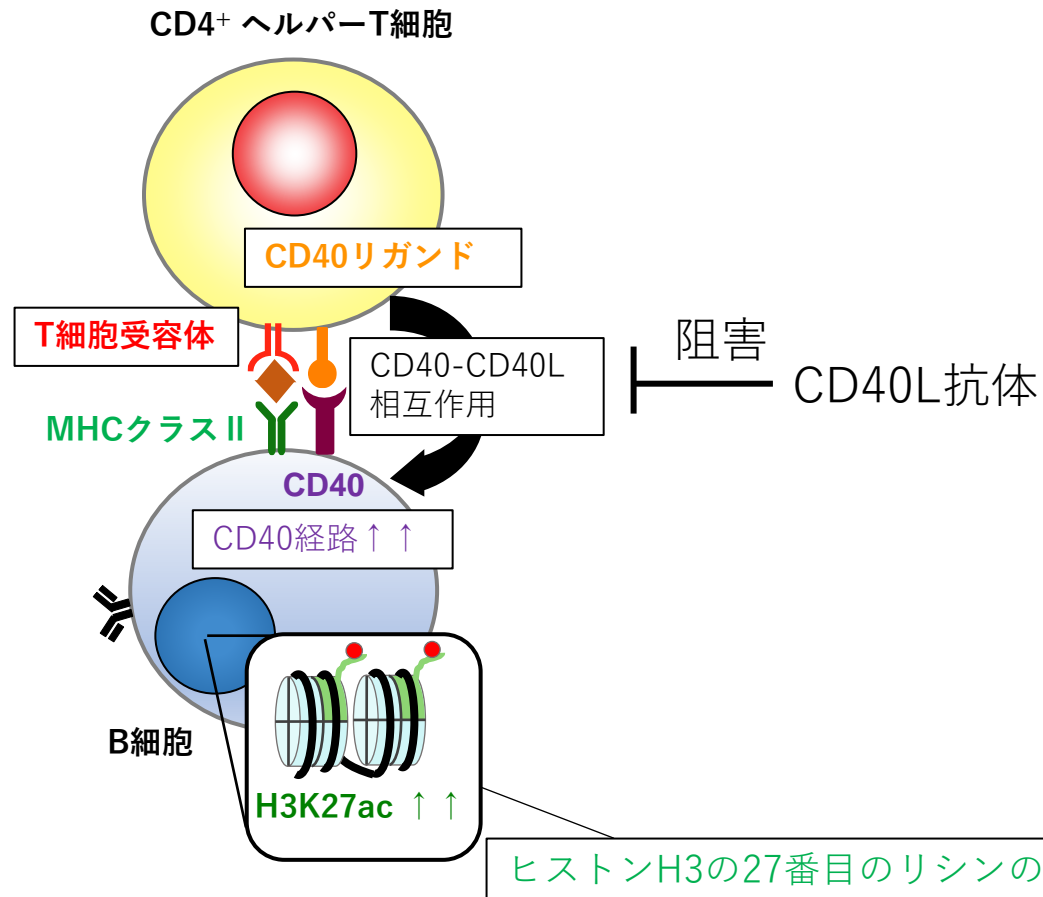
B220



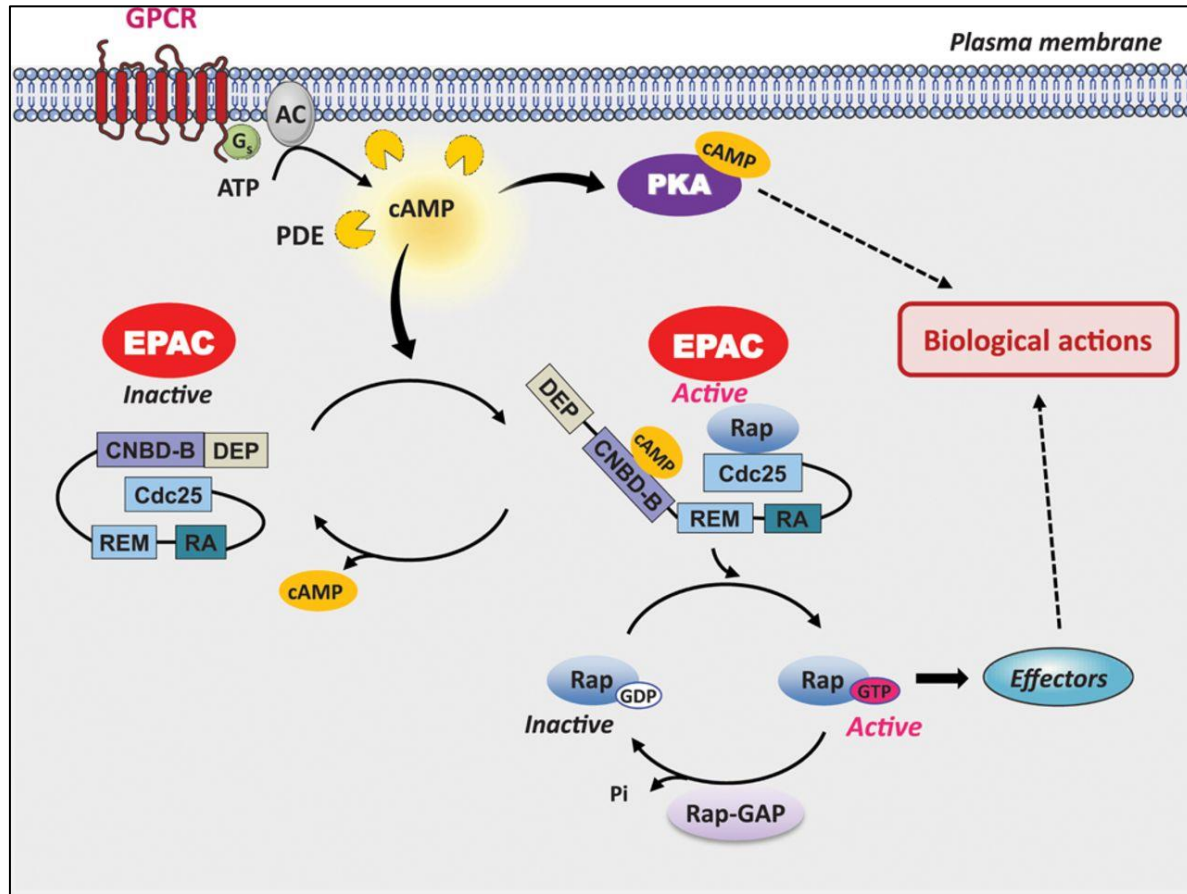
B220 : B細胞特異的な細胞表面抗原

乳酸はB細胞のCD40の下流シグナルを介してH3K27acを促進する（直接作用）

CD40 : CD40リガンド (CD40L) が結合することで活性化される。その結果、B細胞は活性化され、クラススイッチや増殖が促進する。



EPAC1/2はGタンパク質共役型受容体（GPCR）の下流のシグナル分子の一つである



Lezoualc'h F. et al.
Circ Res. 2016 Mar 4;118(5):881-97.

1. 乳酸イオンをリガンドとするGPCR

GPR132、GPR81

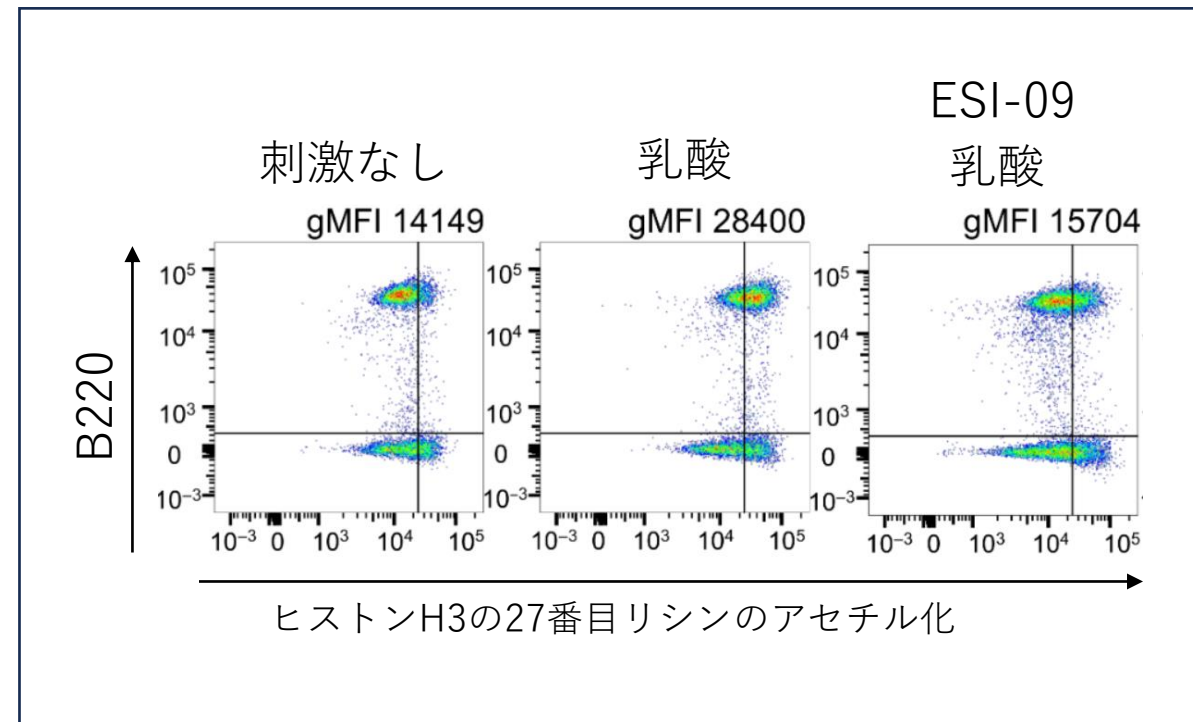
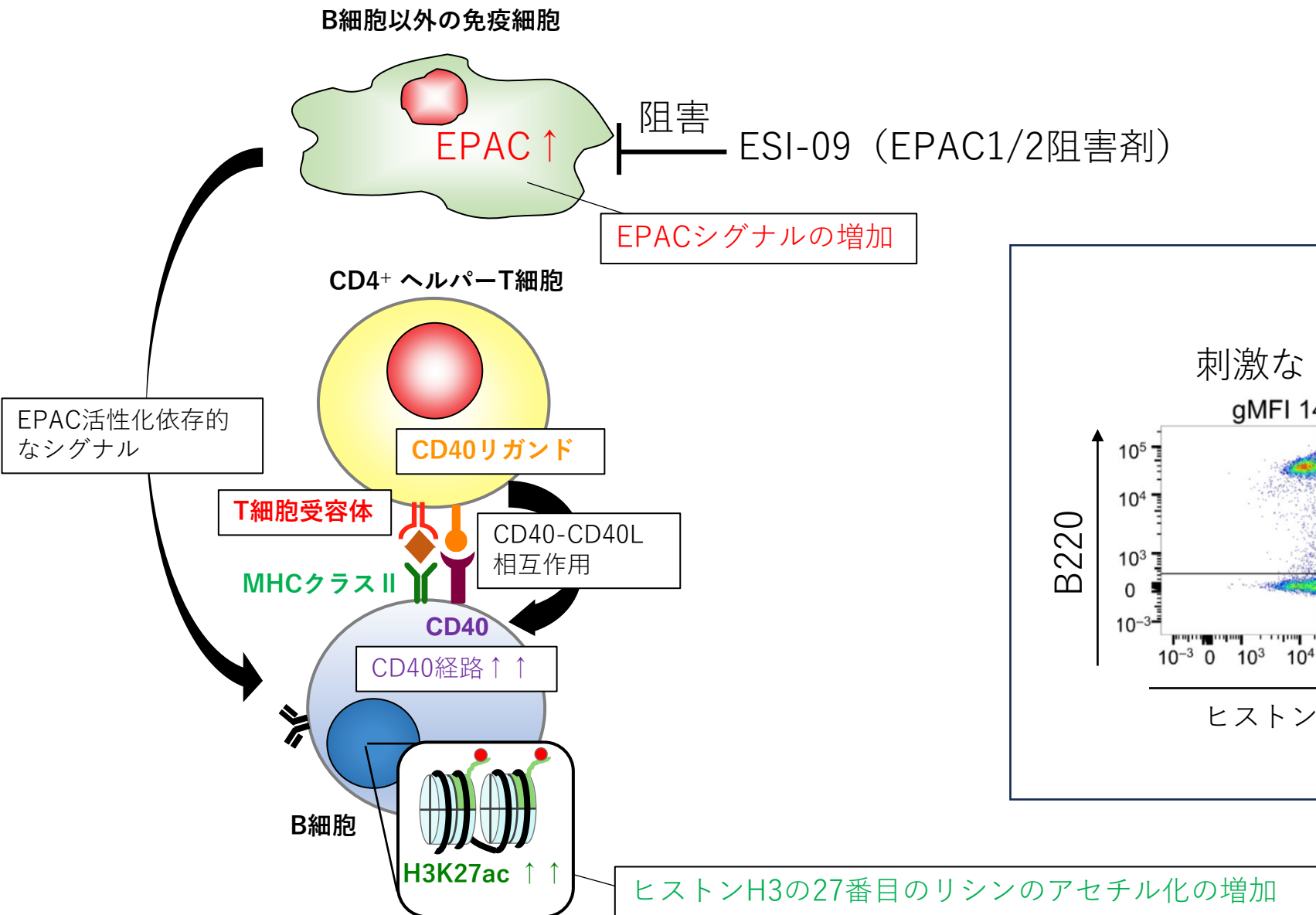
2. プロトン感受性GPCR

ORG1, TDAG8, G2A (GPR132), GPR4

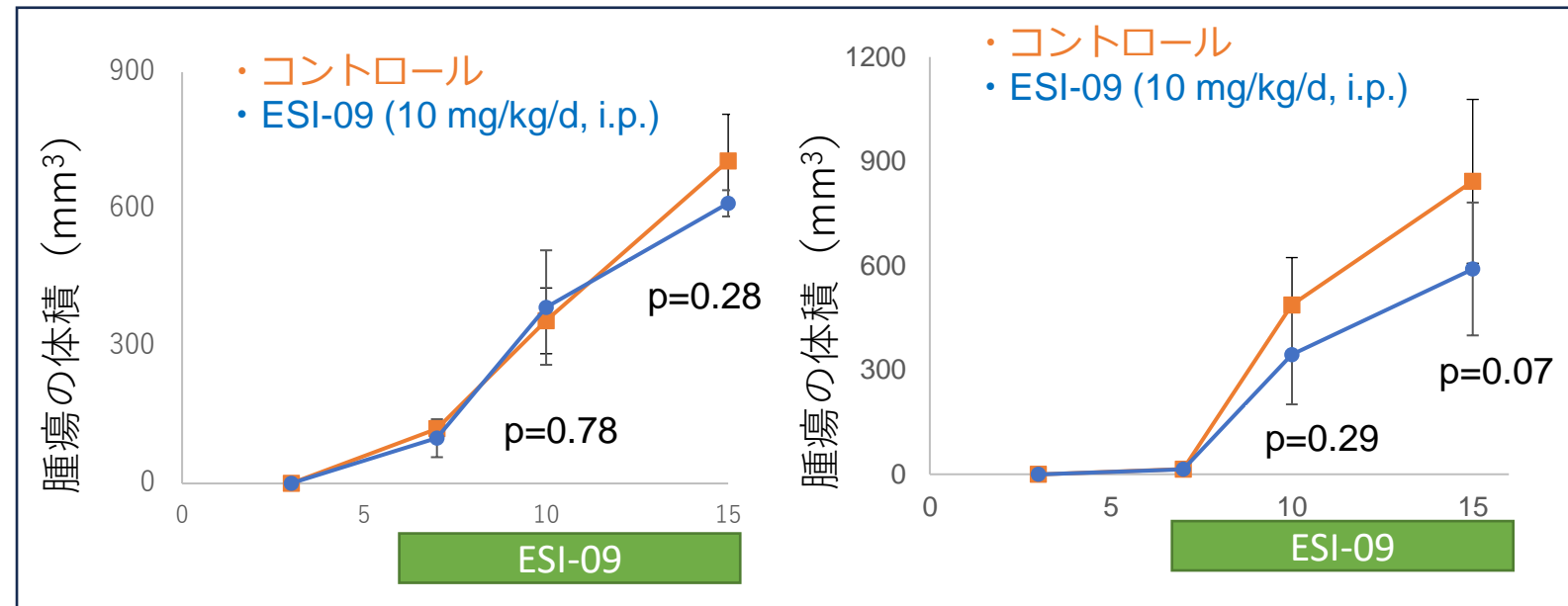
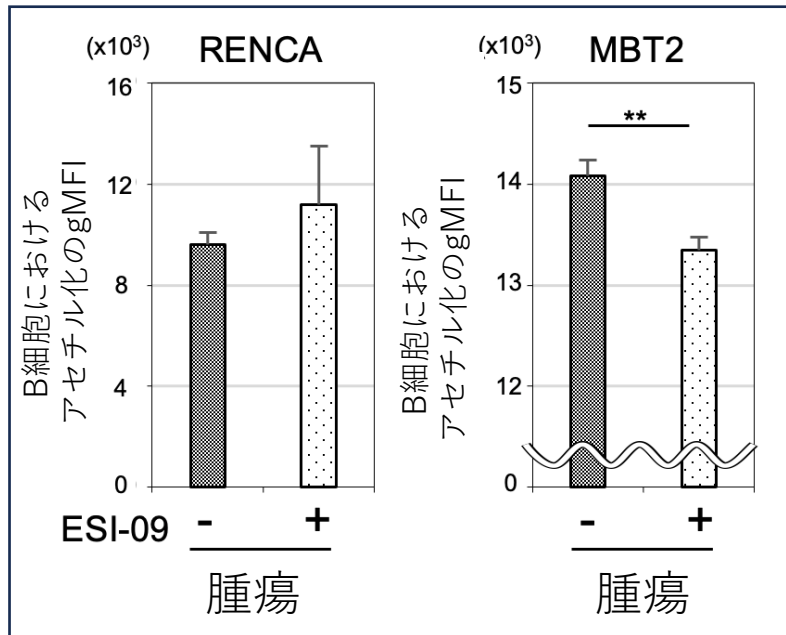
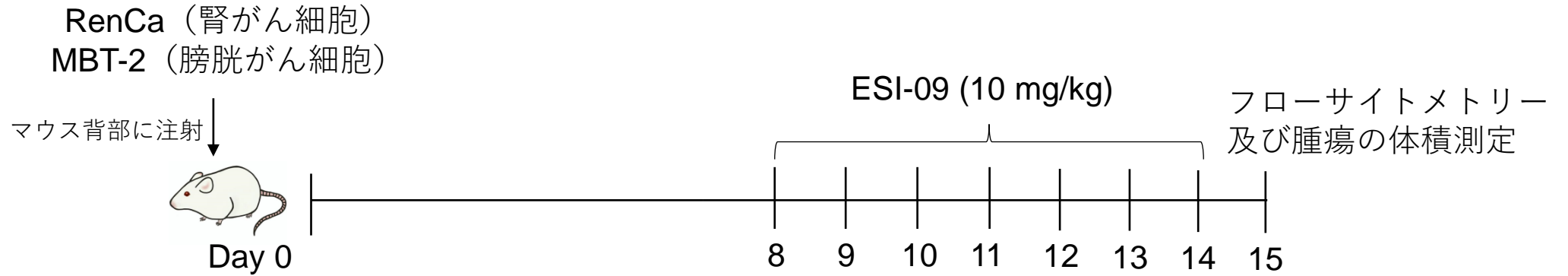
cAMPエフェクター

- PKA (プロテインキナーゼA)
- EPAC (exchange protein directly activated by cAMP)
 - ・ EPAC1とEPAC2が存在
 - ・ グアニンヌクレオチド交換因子

B細胞以外のEPAC1/2の活性化がB細胞のH3K27acの促進に関わる（間接作用）



EPAC1/2の阻害剤は、膀胱がん浸潤したB細胞のH3K27acを抑制する



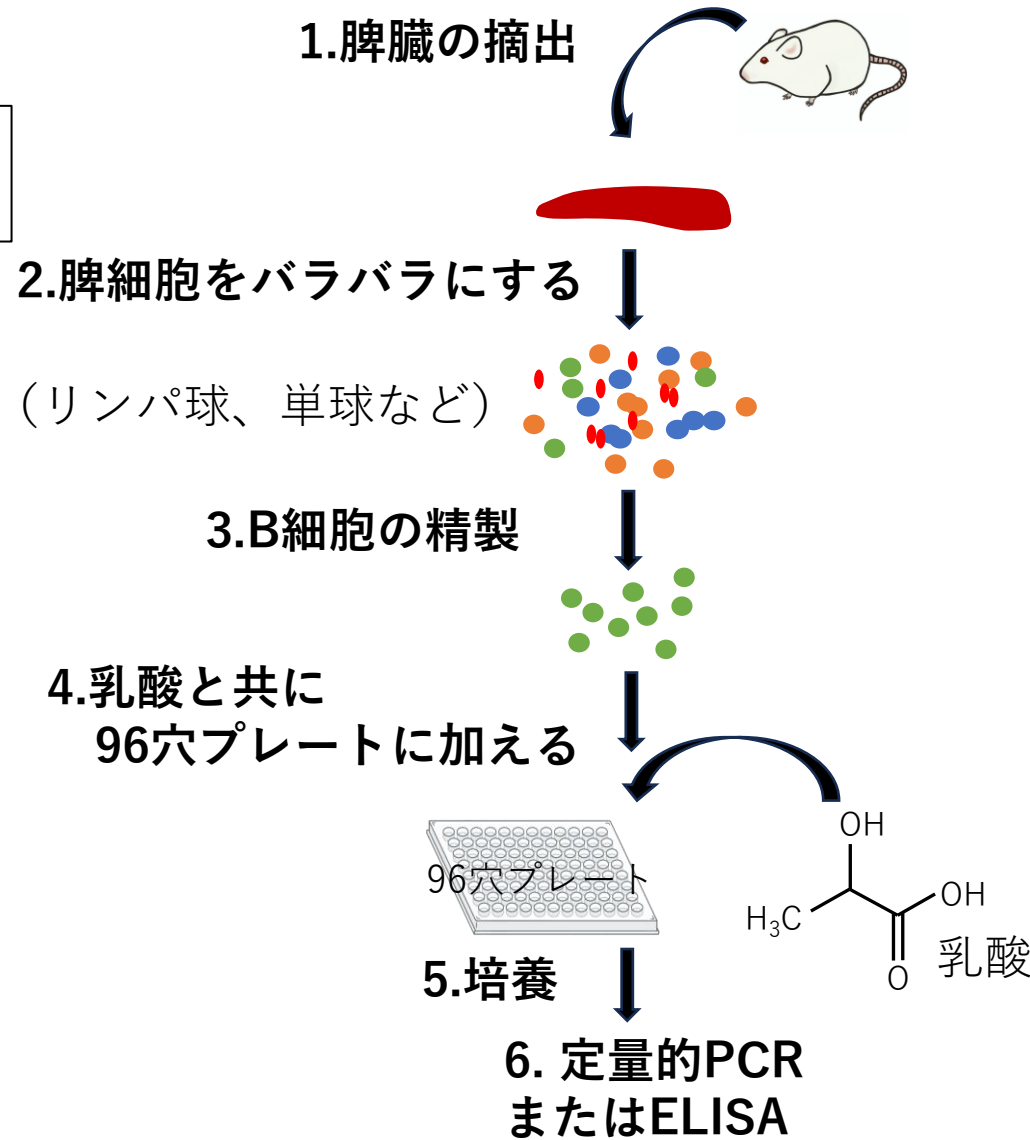
高乳酸環境はB細胞のIL-10の産生・分泌を促進する

乳酸添加または未添加
精製B細胞に対するRNA-seq

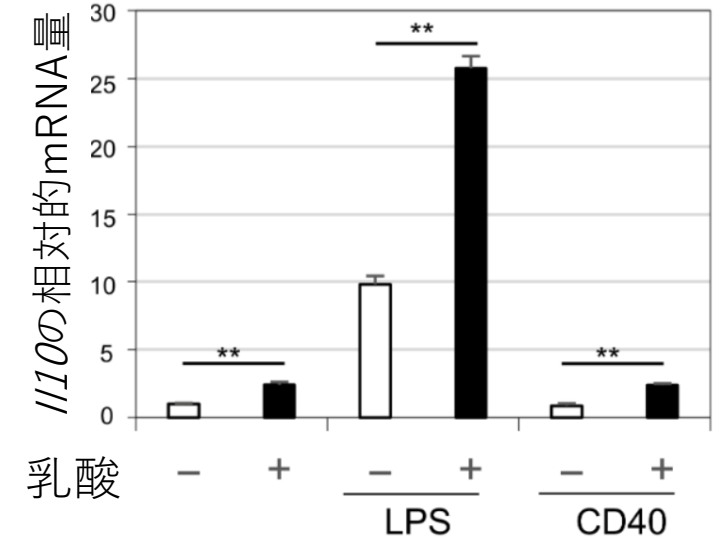


乳酸依存的に上昇するサイトカインとしてIL10が同定

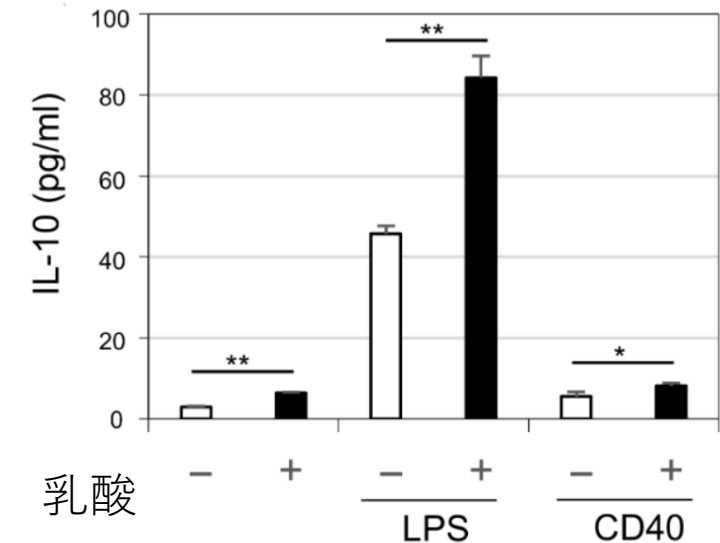
IL-10：免疫反応を抑制するサイトカインとして知られる。例えば樹状細胞の抗原提示を低下させる。



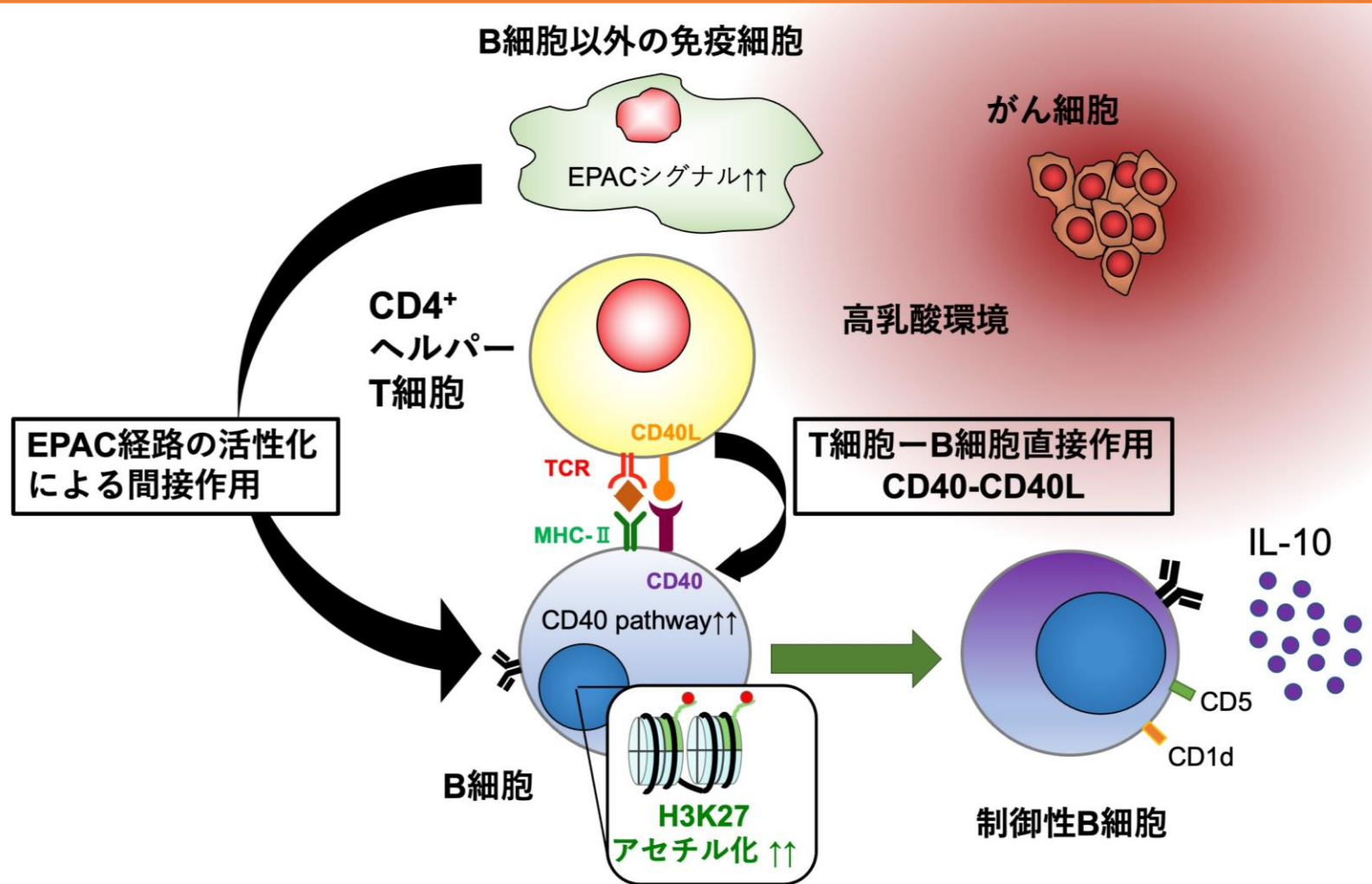
定量的PCR



ELISA



まとめ



EPAC1/2阻害剤による乳酸経路の制御は、泌尿器系腫瘍の有効な治療法になる可能性がある。