



令和元年 8 月 22 日

報道機関 各位

## 肥満で癌発症・進展が促進される機序を解明

富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 内科学講座 1 の戸邊一之教授、角朝信医員らの研究グループは、肥満により PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞増加し癌発症・進展が促進されることを見出しました。本研究は、肥満関連癌の予防や治療法開発につながることを期待されます。

つきましては、取材・報道方よろしくお願いたします。

### ■ 成果のポイント

- ・ 肥満で癌発症・進展が促進される機序を解明した。
- ・ 肥満で細胞障害性が低く、癌細胞増殖促進作用をもつ PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞が増加する。
- ・ PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 細胞は細胞障害性に関連するインターフェロン  $\gamma$ 、グランザイム B の遺伝子発現レベルが低く、癌細胞増殖促進作用をもつオステオポンチンの遺伝子発現レベルが高い。

#### 【本件に関する問い合わせ先】

富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 内科学講座 1

教授 戸邊一之(トベ カズユキ) [tobe@med.u-toyama.ac.jp](mailto:tobe@med.u-toyama.ac.jp)

医員 角朝信(カド トモノブ) [kado@med.u-toyama.ac.jp](mailto:kado@med.u-toyama.ac.jp)

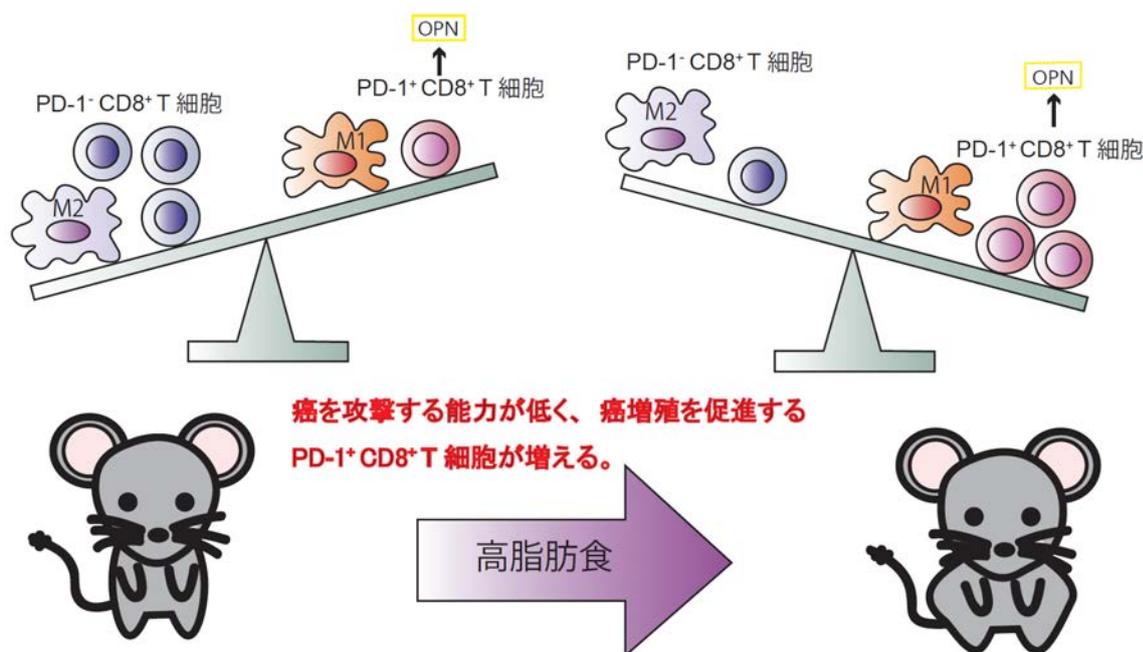
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287 FAX. 076-434-5025

## ■ 研究の背景と概要

肥満者の数は増加し、世界的な問題となっています。肥満は糖尿病、心血管病、非アルコール性脂肪肝炎、肥満関連腎臓病、睡眠時無呼吸症候群などの合併症を引き起こします。また、肥満は乳癌、大腸癌、肝癌、膵癌などリスク因子になることが知られています。これまでの研究で1) インスリン、インスリン様成長因子、エストロゲン、レプチンなどのホルモン高値、2) 遊離脂肪酸による活性酸素種の増加、3) 腸内細菌叢の変化、4) 慢性炎症が肥満関連癌の原因となることが報告されています。しかしながら、肥満で癌発症・進展が促進される根本的な機序については十分に解明されていませんでした。

今回、我々は乳癌を自然発症する遺伝子改変マウスを用いて実験を行いました。その結果、高脂肪食による肥満で細胞障害性が低く、癌細胞増殖促進作用をもつPD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T細胞が腫瘍内で増加することを見出しました。肥満によるCD8<sup>+</sup> T細胞の疲弊の加速が癌発症・進展促進に関連していると考えられます。



## ■ 将来展望

PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T細胞が肥満関連癌の治療ターゲットとなる可能性があります。抗体薬は高価ですが、PD-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T細胞の数を制御する化合物を開発することができれば安価に肥満関連癌の治療や予防ができると考えられます。

# News Release



【発信】国立大学法人  
富山大学総務部総務・広報課  
(TEL) 076-445-6028  
(FAX) 076-445-6063

## 【用語解説】

- ・ CD8<sup>+</sup> T 細胞：癌細胞を攻撃する主要な免疫細胞。インターフェロン $\gamma$ 、グランザイム B などを通じて癌細胞を攻撃する。
- ・ T 細胞の疲弊：持続的な癌細胞による抗原刺激や癌微小環境の変化により T 細胞の細胞障害性が減弱すること。本研究においては CD8<sup>+</sup> T 細胞が PD-1 陽性となり細胞障害性に関連するインターフェロン $\gamma$ 、グランザイム B の遺伝子発現レベルが低下することを指す。
- ・ オステオポンチン：細胞死抑制、血管新生、免疫細胞のリクルートなどを介して癌細胞増殖促進的に作用する分子。

## ■ 付記

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、上原記念生命科学財団助成金、内藤記念科学振興財団助成金などによる支援を受け実施された研究の成果である。

## ■ 解禁時間

2019 年 8 月 22 日 10 時 (英国時間) (日本時間 22 日 18 時)

※本件の取扱いについては、上記解禁時間以降でお願い申し上げます。

## ■ 雑誌名: Scientific Reports

## ■ 論文名: Linkage of CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion with high-fat diet-induced tumorigenesis

## ■ 論文情報

### 著者

角 朝信 (Tomonobu Kado)1  
アラール ナワズ (Allah Nawaz)1,2  
瀧川 章子 (Akiko Takikawa) 1  
薄井 勲 (Isao Usui) 1,3  
戸邊 一之 (Kazuyuki Tobe)1

### 所属:

- 1 富山大学大学院医学薬学研究部 内科学(1)
- 2 富山大学大学院医学薬学研究部 病態代謝解析学
- 3 獨協医科大学 内分泌代謝内科