



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ・富山大学関係報道機関
文部科学記者会
科学記者会 御中

令和 8 年 3 月 26 日
岡 山 大 学
富 山 大 学

「偽の低酸素」で眠れる能力を再起動 ～鉄動員型キレート剤がもたらす、免疫力と修復力の同時覚醒～

◆発表のポイント

- ・特定の「鉄動員型の鉄キレート剤」を使用すると、細胞の酸素センサー酵素の働きがブロックされ、周囲に酸素が十分にある環境でも「酸素が足りない」と錯覚する「機能的偽性低酸素^{※1} (Pseudohypoxia)」状態が誘導される分子メカニズムを解明しました。
- ・この「偽の低酸素アラーム」が鳴ると、細胞の緊急スイッチがオンになり、生体内に温存されていた自己の強力な「免疫力 (抗腫瘍効果)」や「組織修復力 (神経再生)」が同時に解放・再起動されます。
- ・本手法により、既存の免疫治療が効きにくい大腸がんや肺がんの治療効果が向上し、さらに老齢マウスモデルにおいて脳に炎症を起こすことなく認知機能 (作業記憶) の低下を抑制できる可能性が示されました。難治性疾患に対する全く新しいプラットフォーム治療概念となる可能性が期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域病理学 (免疫病理) の大原利章研究准教授、松川昭博教授、学術研究院医療開発領域 (消化器外科) の野間和広講師、学術研究院医歯薬学域 (歯: 口腔病理学) の河合穂高研究准教授、学術研究院教育研究マネジメント領域の岩崎良章教授、富山大学学術研究部医学系脳神経内科の山下徹教授、名古屋大学大学院工学研究科の笠井智成特任准教授らの共同研究チームは、鉄動員型の鉄キレート剤を使用して「機能的偽性低酸素」を人為的に誘導することで、生体内に眠っている免疫能や修復能が劇的に高まり、がんへの抗腫瘍免疫応答の増強や、認知機能低下の抑制を実現できることを明らかにしました。

研究チームは、大腸がんおよび肺がんのマウスモデルにおいて、鉄動員型鉄キレート剤 (Roxadustat や SP10 など) を経口投与して偽性低酸素を誘導しました。その結果、免疫細胞を活性化させる主要なサイトカイン^{※2} (IL-2) の分泌が促され、既存の免疫チェックポイント阻害薬^{※3} (抗 PD-1 抗体) の効果を相乗的に高めることに成功しました。また、同様の手法を老齢マウスに用いた結果、脳内に有害な炎症を引き起こすことなく神経再生シグナルを選択的に活性化させ、老化に伴う作業記憶の低下を抑制することを確認しました。

「機能的偽性低酸素」という新たな概念の活用は、がんや認知症といった現代の治療困難疾患に対して、外部から病気を攻撃するだけでなく、私たちが本来持つ力を最大限に引き出して立ち向かう次世代の革新的な治療法へと発展する可能性があります。本成果は、国際学術誌 3 誌にそれぞれ掲載されました。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

細胞は危機を感じると、アニメの『界王拳』のように温存された潜在能力を一気に解放します。さらに、反動で体を壊すような炎症を伴わず、自己の免疫力と修復力を安全に引き出せる可能性が魅力です。



大原研究准教授

■発表内容

<現状と課題>

がんや認知症は、超高齢社会において最終的に多くの人が罹患する重篤な疾患です。近年、肺がんや大腸がんでは免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による免疫治療が行われ治療成績の向上が図られています。しかし、大腸がんの大半を占める「マイクロサテライト安定性 (MSS) 大腸がん^{※4}」など、ICI^{※3} の効果が乏しい腫瘍の克服が喫緊の課題となっています。また、認知症においても、原因物質を標的とした抗体治療の開発が進んでいますが、低下した機能を底上げし、失われゆく記憶を根本からつなぎ止める決定的な手法は未確立です。免疫力や細胞の修復力全般を、安全かつ強力に高める治療法が求められていました。

<研究成果のメカニズム：鉄動員型キレート剤がもたらす「偽性低酸素」>

これまでのがん治療において「鉄」を標的とする場合、細胞から鉄を奪い尽くして細胞を死滅させる（兵糧攻め）アプローチが主流でした。しかし研究グループは、単に鉄を奪うのではなく「薬剤が鉄と結合して細胞内のシグナル環境を書き換える」新たなメカニズムを解明しました。

① 「偽の低酸素アラーム」で緊急スイッチをオンにする

私たちの細胞には、酸素環境を監視するセンサー酵素^{※5} (PHD) が存在します。通常、この酵素は活性中心に「鉄」を持っており、酸素と鉄を使って細胞の環境適応をつかさどるタンパク質「HIF-1 α 」を分解しています。今回注目した「鉄動員型鉄キレート剤 (Roxadustat や SP10 など)」を経口投与すると、この酵素の活性中心に入り込んで働きをブロックします。その結果、細胞は酸素が十分にある環境下でも「酸素が足りない！」と勘違いを起こします。これが「偽性低酸素 (Pseudohypoxia)」状態です。

② 免疫の精鋭部隊を呼び覚ます「IL-2^{※2}」の分泌増強と相乗効果

偽の低酸素警報が鳴ると、分解されるはずだった HIF-1 α が細胞内に蓄積し、T 細胞 (免疫細胞) やがん細胞自身に働きかけ、免疫細胞の増殖・活性化に不可欠なサイトカイン「インターロイキン-2 (IL-2)」の分泌を誘導します。分泌された IL-2 は、がん組織内で疲弊していた「CD8 陽性 T 細胞 (キラー T 細胞)」に活力を与え、攻撃力の高いエフェクター様細胞へと変化させます。実験では、この状態で現在のがん治療の主流である「抗 PD-1 抗体」を組み合わせることで、がん細胞を強力に包囲・排除し、治療効果を相乗的に高めることが実証されました。

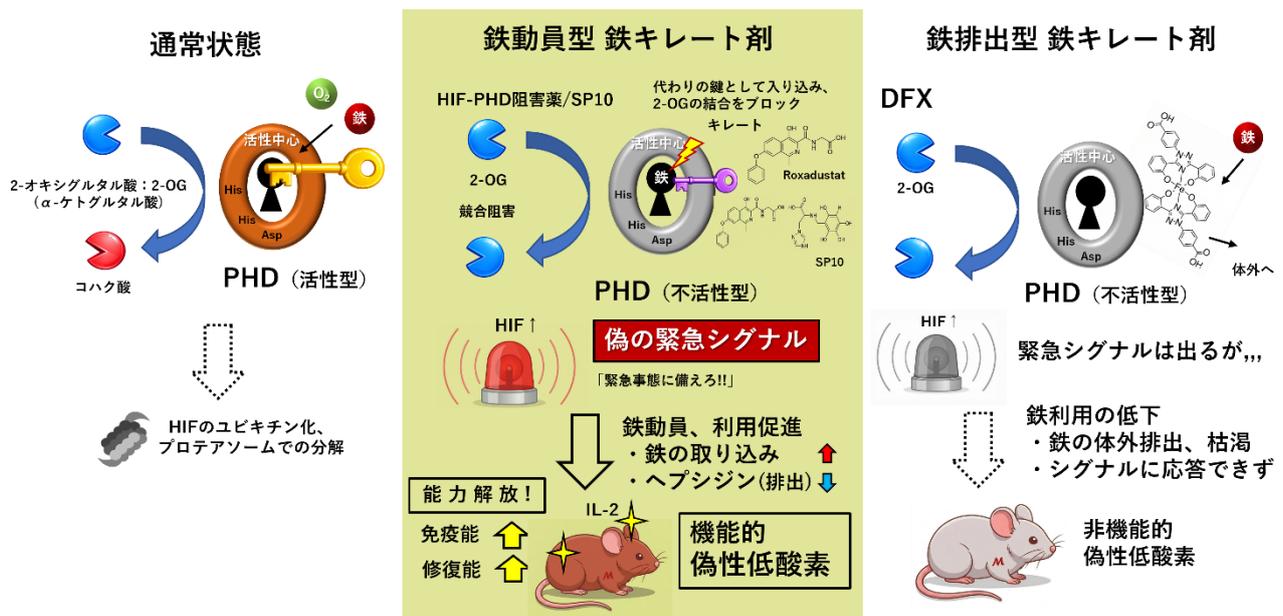
PRESS RELEASE

③ 脳内炎症を伴わない修復力（記憶力）の覚醒

この「鉄を動員して眠っている能力を開放する」というアプローチは、がん以外の疾患にも効果がある可能性を示しました。老齢マウスを用いた実験において、偽性低酸素の誘導により、脳内に Iba1 や GFAP といった有害な炎症マーカーを上昇させることなく、Tau や JNK 経路などの再生シグナルが選択的に誘導されました。これにより、自己の修復力を再起動し、加齢に伴う作業記憶の低下を抑制できることが示されました。

＜社会的な意義＞

本研究の意義は、「機能的偽性低酸素」という独自の治療概念を提唱し、ヒトが本来備えながらも眠っていた潜在的な「免疫力」や「修復力」を意図的かつ安全に再起動する手法を確立した点にあります。臨床応用には至適投与量や安全性の確保等の課題が残りますが、自らの生体防御機構の「リミッターを解除」させて難治性疾患に立ち向かうアプローチは、がんや認知症の克服に向けた重要な一歩であり、人々の健康寿命の延伸や社会的な負担の軽減に大きく貢献することが期待されます。



鉄動員型鉄キレート剤による機能的偽性低酸素の誘導のメカニズム



PRESS RELEASE

■論文情報

論文名 : HIF-PH inhibitors induce pseudohypoxia in T cells and suppress the growth of microsatellite stable colorectal cancer by enhancing antitumor immune responses.

掲載誌 : *Cancer Immunology, Immunotherapy*

著者 : Yuehua Chen, Toshiaki Ohara, Yusuke Hamada, Yuze Wang, Miao Tian, Kazuhiro Noma, Hiroshi Tazawa, Masayoshi Fujisawa, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa

D O I : <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04067-3>

U R L : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-025-04067-3>

論文名 : Pseudohypoxia induced by iron chelator activates tumor immune response in lung cancer.

掲載誌 : *Free Radical Research*

著者 : Yusuke Hamada, Toshiaki Ohara, Yuehua Chen, Manato Terada, Yuze Wang, Hotaka Kawai, Masayoshi Fujisawa, Teizo Yoshimura, Akihiro Matsukawa

D O I : <https://doi.org/10.1080/10715762.2025.2551030>

U R L : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715762.2025.2551030>

論文名 : Pseudohypoxia induced by iron chelators preserves working memory performance in aged mice.

掲載誌 : *Scientific Reports*

著者 : Toshiaki Ohara, Yoshiaki Iwasaki, Tomonari Kasai, Toru Yamashita, Shiho Komaki, Yusuke Hamada, Masayoshi Fujisawa, Akihiro Matsukawa

D O I : <https://doi.org/10.1038/s41598-026-42296-3>

U R L : <https://www.nature.com/articles/s41598-026-42296-3>

■関連特許情報

PCT/JP2025/033487

■研究資金

本研究は日本学術振興会（22K08712, 25K11863）、両備櫻園記念財団、山陽放送学術文化・スポーツ振興財団、寺岡記念育英会の支援を受けて実施しました。



PRESS RELEASE

■補足・用語説明

※1. 機能的偽性低酸素（Pseudohypoxia） 周囲に十分な酸素があるにもかかわらず、細胞が「酸素が足りない」と錯覚している状態のこと。人為的にこの状態を作り出すことで、細胞が危機的状況乗り越えるために本来持っている生存・修復シグナル（免疫力や組織再生力）を安全に引き出すことができます。

※2. サイトカイン（IL-2：インターロイキン-2） 細胞同士の情報を伝達するタンパク質の総称。その中でも IL-2 は、免疫細胞（T 細胞）の増殖や活性化に不可欠な「免疫の司令塔」のような役割を果たします。

※3. 免疫チェックポイント阻害薬（ICI／抗 PD-1 抗体等） がん細胞が免疫細胞にかけている「攻撃ストップ（ブレーキ）」の信号を解除し、免疫細胞が再びがんを攻撃できるようにする治療薬。本研究では、偽性低酸素によって免疫細胞を活性化させ、この薬の効果を高めることに成功しました。

※4. マイクロサテライト安定性（MSS）大腸がん 大腸がんの大部分（約 9 割）を占めるタイプ。現在のがん治療で主流となっている免疫治療（免疫チェックポイント阻害薬）の効果が乏しいことが知られており、新たな治療法の開発が強く求められている領域です。

※5. 酸素センサー酵素（PHD：プロリン水酸化酵素） PHD は細胞内の酸素濃度を監視するセンサー役の酵素で、十分な酸素がある時は HIF-1 α というタンパク質を分解します。キレート剤で PHD の働きを止めると HIF-1 α が細胞内に蓄積し、酸素が存在するのに「低酸素状態である」という偽の緊急シグナルが発信されます。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域 病理学（免疫病理）
研究准教授 大原 利章
(電話番号) 086-235-7143

富山大学学術研究部医学系 脳神経内科
教授 山下 徹
(電話番号) 076-434-7309



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。