

2025 年 3 月 26 日

東京科学大学

乳酸代謝を標的とした新規肝がん免疫治療戦略

—ACVR2A 低発現が免疫抑制環境を形成する仕組みと

MCT4 阻害による治療の可能性—

【ポイント】

- 非ウイルス性肝がんにおいて、**ACVR2A**（用語 1）の発現低下が**解糖系**（用語 2）および乳酸産生を亢進させ、免疫抑制的な腫瘍微小環境を形成することで、予後不良因子となることを解明。
- ACVR2A の発現低下により、**LDHA**（用語 3）および **MCT4**（用語 4）の発現が上昇し、乳酸産生と分泌が増加。その結果、**Treg 細胞**（用語 5）の浸潤が促進され、抗 PD-1 抗体に対する抵抗性を獲得することを確認。
- MCT4 阻害剤と抗 PD-1 抗体の併用により、腫瘍内の乳酸濃度が低下し、Treg 細胞の浸潤が抑制されるとともに、免疫治療の効果が増強されることを示唆。これにより、乳酸代謝を標的とした新たな治療戦略の可能性が示された。

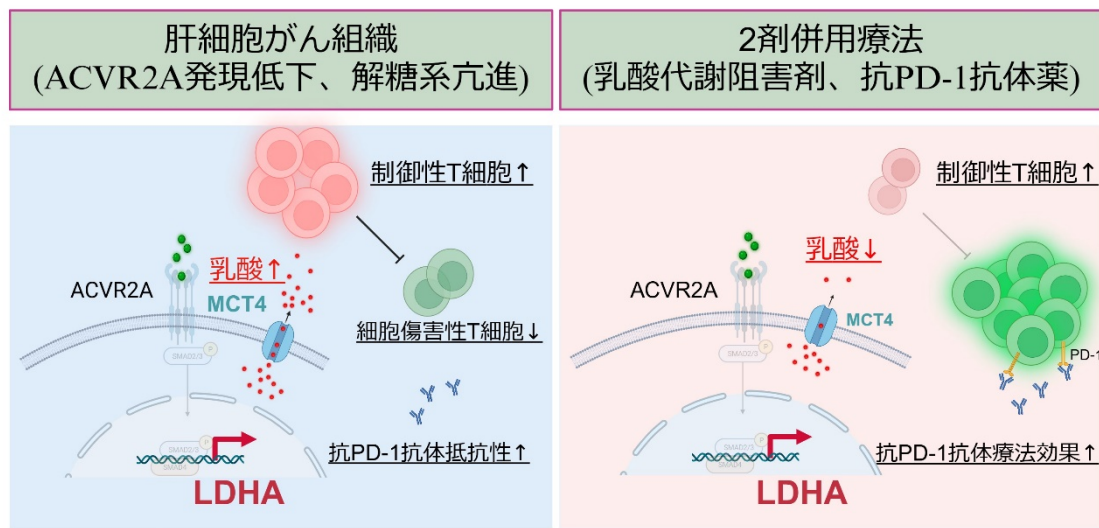
【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野の安川 紘矢大学院生、島田周助教、田中真二教授らの研究グループは、同大学 肝胆膵外科学分野および信州大学 消化器・移植・小児外科学分野との共同研究において、以下の成果を明らかにしました。

非ウイルス性肝がんにおいて、アクチビン A 受容体 2A（ACVR2A）の異常が高頻度に認められ、それが予後不良因子であることを明らかにしました。さらに、ACVR2A の発現低下が乳酸脱水素酵素 A（LDHA）の発現を促進し、乳酸の産生と分泌を増加させることで、腫瘍内に高乳酸環境を形成することを見出しました。この高乳酸環境は、制御性 T 細胞（Treg 細胞）の腫瘍内浸潤を引き起こし、**抗 PD-1 抗体療法**（用語 6）への抵抗性を高める要因となることが確認されました。

さらに、マウスモデルを用いた実験により、乳酸トランスポーター（MCT4）を薬理的に阻害すると、腫瘍内の乳酸濃度が低下し、Treg 細胞の腫瘍内浸潤が抑制され、**細胞傷害性 T 細胞**（用語 7）が活性化することが明らかになりました。また、MCT4 阻害剤と抗 PD-1 抗体を併用することで、顕著な抗腫瘍効果を発揮し、免疫療法への抵抗性を克服する新たな治療戦略となる可能性が示唆されました。

本研究成果は、2025 年 3 月 25 日（米国時間）付の「*Cell Reports Medicine*」電子版に掲載されました。



ACVR2A 遺伝子の発現低下による制御性 T 細胞浸潤の分子機構と、乳酸代謝阻害剤を用いた新規免疫複合療法の展開

●背景

肝がん（肝細胞がん）は、肝炎ウイルス、アルコール、生活習慣病に伴う代謝異常などがリスク要因として知られています。田中教授のグループではこれまでに、非ウイルス性肝がんでは制御性 T 細胞（Treg 細胞）の浸潤が多いことを報告しています（参考文献 1）。また、肝がんにおいて Treg 細胞の浸潤が予後不良に関連し、免疫治療抵抗性に寄与することが報告されています。しかし、その分子メカニズムや具体的な解決策については、これまでほとんど解明されていませんでした。

●研究成果

肝がん臨床検体を用いてアクチビン A 受容体 2A (ACVR2A) の発現を評価した結果、非ウイルス性肝がんでは体細胞変異や発現低下が多く認められました。さらに、ACVR2A の発現が低下している組織では、Treg 細胞の浸潤が有意に多く、細胞傷害性 T 細胞の浸潤が有意に少ないことが確認されました。また、非ウイルス性肝がんにおいて ACVR2A の発現が低い患者は、全生存期間が有意に短く、ACVR2A が予後を予測する有望なバイオマーカーとなる可能性が示唆されました。

肝がん細胞株で ACVR2A をノックアウト（用語 8）し、遺伝子発現解析を行ったところ、乳酸脱水素酵素 A (LDHA) 遺伝子を筆頭に、解糖系・低酸素・血管新生に関与する遺伝子の発現が亢進していることが明らかになりました。実際に、ACVR2A ノックアウト肝がん細胞株の培養上清、細胞内、さらには腫瘍内において乳酸濃度が有意に上昇し、乳酸の蓄積が Treg 細胞の浸潤を誘導することも確認されました。この現象は、腫瘍細胞が産生・放出する乳酸が Treg 細胞を誘導することを示した Watson らの報告（参考文献 2）とも一致しており、ACVR2A に異常がある肝がんが高乳酸環境を介して抗腫瘍免疫を回避する可能性を示唆しています。

そこで、本研究グループは乳酸の制御が治療の鍵となると考え、乳酸トランスポーターである MCT4 に着目しました。ACVR2A の発現が低下し、解糖系が亢進している肝がんでは MCT4 の発現が有意に亢進していたため、MCT4 阻害剤 (VB124) の投与実験を行いました。その結果、MCT4 阻害剤の単独投与でも有意な腫瘍抑制効果が認められ、さらに抗 PD-1 抗体と併用すると、より強い抗腫瘍効果を示しました。MCT4 阻害剤の投与により、腫瘍内の乳酸濃度は低下し、Treg 細胞の浸潤が減少するとともに、細胞傷害性 T 細胞の浸潤が増加していることが明らかになりました (図 1)。

さらに、ヒト肝がん臨床検体を用いた免疫染色により、LDHA 高発現および解糖系の亢進を **PET-CT 検査** (用語 9) で同定できることが明らかになりました。この結果から、PET-CT 検査で陽性となった肝がん患者に対し、MCT4 阻害剤と抗 PD-1 抗体を併用することで、免疫療法の抵抗性を克服する新たな治療戦略となる可能性が示唆されました。

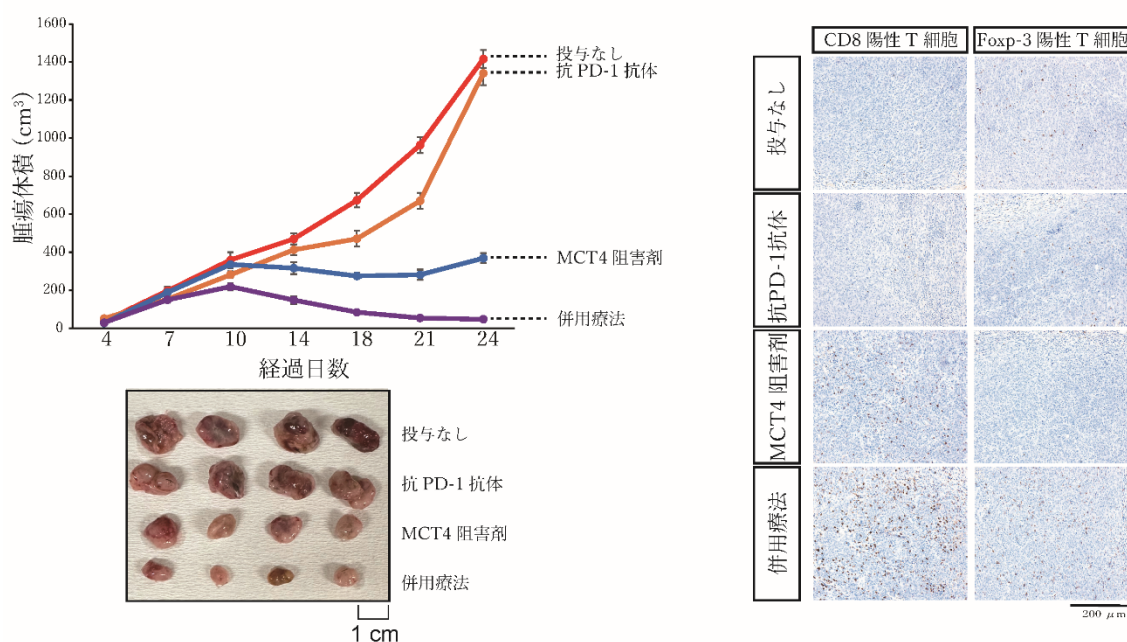


図 1. 乳酸制御による新規治療戦略

MCT4 阻害剤の単独投与でも治療効果が認められるが、抗 PD-1 抗体との併用により、さらなる抗腫瘍効果が得られる。

●社会的インパクト

現在、免疫チェックポイント阻害剤が肝がんの治療に導入されていますが、依然として難治性の症例が多く、新規治療法の開発が急務となっています。本研究では、肝がんの免疫治療抵抗性や Treg 細胞の浸潤に関与する重要な分子機構を同定し、乳酸代謝を標的とした新たな肝がん治療アプローチの可能性を示しました。

さらに、PET-CT 検査を用いることで、ACVR2A の低発現、LDHA の高発現、および Treg 細胞の浸潤が顕著な肝がん症例を予測可能であることを明らかにしました。これにより、本治療戦略の適用対象を明確化する診断ツールとしての有用性が期待されます。

今後、本研究成果が臨床応用されれば、難治性肝がん患者に対する治療の選択肢が大きく広がることが期待されます。

●今後の展開

肝がんは多様性が高い疾患であり、サブタイプに基づいた層別化と個別化医療の開発が求められています（参考文献3）。本研究では、非ウイルス性肝がんに多い Treg サブタイプに対する治療戦略として、MCT4 阻害剤の有効性を示し、抗 PD-1 抗体との併用療法が有望であることを明らかにしました。

現在、乳酸トランスポーター遺伝子（MCT 遺伝子）を標的とした治療法としては、MCT1 阻害剤の臨床試験が実施されているのみであり、本研究で用いた VB124 の安全性はまだ確認されていません。今後は、臨床における有効性や安全性を検証し、MCT4 阻害剤の開発および実用化が期待されます。

●付記

本研究は文部科学省科学研究費助成事業（19H01055、20K21627、22K19554、22K08864、23H02979）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「肝炎等克服実用化研究事業」および「次世代がん医療創生研究事業」（P-CREATE）、高松宮妃癌研究基金研究助成金などのもとに行われたものです。

【参考文献】

- [1] Shimada S, Mogushi K, Akiyama Y, Furuyama T, Watanabe S, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Kudo A, Arii S, Tanabe M, Wands JR, Tanaka S. (2019). Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*, 40, 457-470. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.058.
- [2] Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, Overacre-Delgoffe AE, Peralta RM, Grebinoski S, Menk AV, Rittenhouse NL, DePeaux K, Whetstone RD, Vignali DAA, Hand TW, Poholek AC, Morrison BM, Rothstein JD, Wendell SG, Delgoffe GM. (2021). Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by

lactic acid. *Nature*, 591, 645-651. doi: 10.1038/s41586-020-03045-2.

- [3] Taniai T, Shimada S, Akiyama Y, Hatano M, Yasukawa K, Igarashi Y, Tsukihara S, Tanji Y, Kodera K, Okazaki K, Haruki K, Nara A, Yagi K, Akahoshi K, Ban D, Asahina Y, Ikegami T, Tanabe M, Tanaka S. (2025). Comprehensive molecular and immunological characterization of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, in press. doi: 10.1097/HEP.0000000000001284.

【用語説明】

- (1) **ACVR2A** (アクチビン A 受容体 2A) : 細胞の増殖や分化を調節する TGF- β ファミリーに対する受容体の一種。
- (2) **解糖系** : 細胞がグルコースを分解し、ATP (エネルギー) を産生する代謝経路。がん細胞では、酸素が存在しても解糖系が活性化し、大量の乳酸を生成する。
- (3) **LDHA** (乳酸脱水素酵素 A) : 解糖系において、ピルビン酸を乳酸に変換する酵素。腫瘍細胞のエネルギー代謝に関与している。
- (4) **MCT4** (モノカルボン酸トランスポーター4) : 乳酸を細胞外に排出する輸送体。特に腫瘍細胞の代謝において重要な役割を果たす。
- (5) **制御性 T 細胞** (Treg 細胞) : 免疫応答を抑制し、自己免疫反応を防ぐ T 細胞の一種。腫瘍微小環境では、抗腫瘍免疫を抑制する働きを持つ。
- (6) **抗 PD-1 抗体療法** : 免疫チェックポイント阻害薬の一種である抗 PD-1 抗体を用い、PD-1 を標的とすることで T 細胞の抗腫瘍免疫を再活性化する治療法。
- (7) **細胞傷害性 T 細胞** (CD8 陽性 T 細胞) : 感染細胞や腫瘍細胞を直接攻撃する T 細胞。
- (8) **ノックアウト** : 特定の遺伝子を機能しないようにする遺伝子改変技術。
- (9) **PET-CT 検査** (ポジトロン断層法-コンピュータ断層撮影) : ポジトロン断層法 (PET) と X 線 CT を組み合わせた画像診断法。腫瘍の位置や代謝活動を可視化できる。

【論文情報】

掲載誌 : *Cell Reports Medicine*

論文タイトル : ACVR2A attenuation impacts lactate production and hyperglycolytic conditions attracting regulatory T cells in hepatocellular carcinoma

著者 : Koya Yasukawa, Shu Shimada, Yoshimitsu Akiyama, Tomohiko Taniai, Yosuke Igarashi, Shu Tsukihara, Yoshiaki Tanji, Kentaro Umemura, Atsushi Kamachi, Atsushi Nara, Masahiro Yamane, Keiichi Akahoshi, Akira Shimizu, Yuji Soejima, Minoru Tanabe, Shinji Tanaka

DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102038

【研究者プロフィール】

田中 真二（タナカ シンジ） Shinji TANAKA

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野 教授

研究領域：分子腫瘍医学、消化器外科学

島田 周（シマダ シュウ） Shu SHIMADA

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野 助教

研究領域：分子腫瘍医学、バイオインフォマティクス

安川 紘矢（ヤスカワ コウヤ） Koya YASUKAWA

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野 大学院生

研究領域：分子腫瘍医学、消化器外科学

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野

助教 島田周（シマダ シュウ）

E-mail: shu.shimada@tmd.ac.jp

教授 田中真二（タナカ シンジ）

E-mail: tanaka.monc@tmd.ac.jp

（報道取材申し込み先）

東京科学大学 総務企画部 広報課

取材申し込みフォーム：<https://forms.office.com/r/F3shqsN7zY>

Email: media@adm.isct.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661

