

**Ikeda H**, Kawase K, Nishi T, Watanabe T, Takenaga K, Inozume T, Ishino T, Aki S, Lin J, Kawashima S, Nagasaki J, Ueda Y, Suzuki S, Makinoshima H, Itami M, Nakamura Y, Tatsumi Y, Suenaga Y, Morinaga T, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Nakamura Y, Kiniwa Y, Ichihara E, Hayashi H, Ikeda J, Hanazawa T, Toyooka S, Mano H, Suzuki T, Osawa T, Kawazu M, Togashi Y. Immune evasion through mitochondria transfer in the tumour microenvironment. *Nature*. 2024 in press. doi:org/10.1038/s41586-024-08439-0. PMID: 39843734

がん細胞は腫瘍微小環境（TME）中で多様な免疫逃避機構を駆使しており、特にTMEの代謝変化や腫瘍浸潤T細胞（TIL）のミトコンドリア機能不全は抗腫瘍免疫を抑制させるが、詳細な機序は不明である。本研究で、我々はまず臨床検体の解析から、TILとがん細胞で共有されるミトコンドリアDNA（mtDNA）変異を同定した[図1]。さらにはがん細胞由来のミトコンドリアがTILへ伝播し、TILのミトコンドリアをがん細胞由来ミトコンドリアに完全に置換させる現象を発見した[図2]。TIL内のミトコンドリアは活性酸素種を介してマイトファジーによる分解を受けたが、がん細胞から伝播した変異ミトコンドリアはマイトファジーを巧妙に回避していた。この現象はがん細胞由来のマイトファジー耐性分子USP30の発現が関与し、USP30がミトコンドリアに結合して共にTILへ伝播することで、ミトコンドリア置換を起こすことを明らかにした[図3:要旨図]。その結果、がん細胞の変異mtDNAを獲得したT細胞は代謝異常と細胞老化を呈し、エフェクター活性などが障害され、*in vitro*と*in vivo*の両実験系で抗腫瘍免疫の抑制を示した。実際に臨床検体で腫瘍組織中のmtDNA変異の臨床的意義を検証すると、メラノーマと非小細胞肺癌患者における免疫チェックポイント阻害薬(ICI)治療の予後不良因子であった[図4]。本研究はがん細胞からT細胞へのミトコンドリア伝播という新たながん免疫逃避機構を解明し、今後の革新的な治療法の開発に貢献するものである。

2025年1月23日千葉大学ホームページにてプレスリリース発表

[https://www.chiba-u.jp/news/research-collab/post\\_497.html](https://www.chiba-u.jp/news/research-collab/post_497.html)

