

PRESS RELEASE (2024/11/22)

“痛みのない”電気刺激によってがん細胞の増殖と転移が抑制される

～電気刺激を用いたがん免疫の活性化による新たながん治療の開発に期待～

ポイント

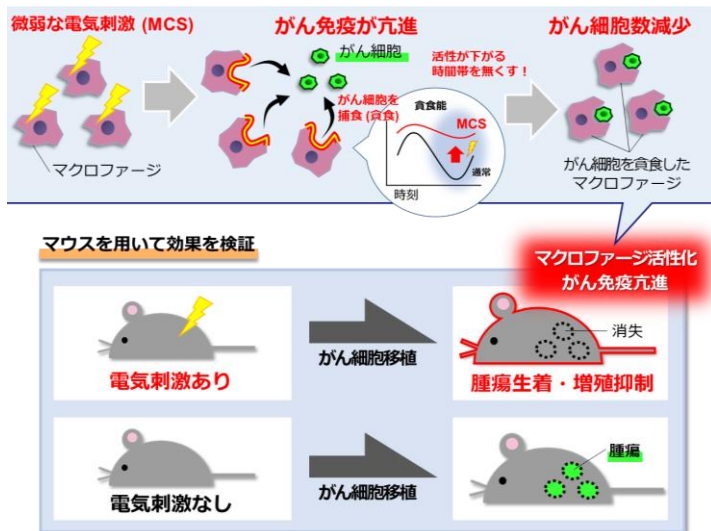
- ① がん細胞から生体を守るための免疫機能の活性（がん免疫）は朝と夜で異なる
- ② 微弱な電気刺激を免疫細胞の一種であるマクロファージに与えることで、がん免疫を活性化できることを発見
- ③ この治療法の幅広い応用を目指し九大発ベンチャーを設立、更なる研究開発を進行中

概要

がん（悪性新生物）は人類にとって最も重大な疾患の一つです。近年、生体が元来持つ免疫細胞の機能によってがん細胞を排除する「がん免疫療法」と呼ばれる治療法が様々ながんの治療に用いられています。一方で免疫細胞の機能には朝と夜で差があるため、がん免疫には活性化しやすい時間帯と活性化しにくい時間帯がある、という問題が近年浮上しており、その解決策が求められています。

今回、九州大学大学院薬学研究院の吉田優哉助教、大戸茂弘特命教授、松永直哉教授らの研究グループは新たに、痛みを伴わないレベルの微弱な電気刺激を免疫細胞の一種であるマクロファージに与えることで、マクロファージによるがん免疫を活性化出来ることを明らかにしました。マクロファージはがん細胞を自身の中に取り込むことで、がん細胞を減らし、さらに周りの免疫細胞を活性化する機能を有しています。微弱電気刺激はマクロファージの「時計遺伝子」と呼ばれる分子の量を変化させることでこれらの機能を上昇させ、マクロファージによるがん免疫が低い時間帯を無くすことが可能であることを、マウスとヒトの細胞を用いて突き止めました。さらに、乳がん、肝臓がん、卵巣がんを移植したマウスに微弱電気刺激を与えると、がんの増殖や転移が抑制され、生存日数が長くなることも明らかにしました。この微弱電気刺激自体は既に、主にスポーツ選手の疼痛緩和や創傷治癒に使用されているものであるため、より安全かつ効果的ながん治療の一つとして応用されることが期待されます。

本研究成果は、2024年11月22日（日本時間）より国際科学雑誌「Theranostics」にオンライン掲載されました。



左図：本研究で明らかになった機構

微弱な電気刺激によってマクロファージの機能を活性化出来ることと、その機構を解明しました。

研究者からひとこと：私たちは九大発ベンチャー 株式会社 chicktek を立ち上げ、微弱電気刺激を用いた新たな機器やその使用法の開発を進めています。そして、これらのがん治療のみならず、健康増進、畜産業などの様々な分野に応用することを目指しています。

【研究の背景と経緯】

種々の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発により、近年、がん（あるいは悪性新生物）の治療は大きく発展しています。それにもかかわらず、がんは未だ人類の主な死因であり続けていることから、既存の治療法に囚われない革新的ながん治療法が求められています。一方、生体は元来、身体の中に発生したがん細胞を排除する機能をいくつか有しています。その中でも重要な機能の一つが、“がん免疫”と呼ばれる、白血球をはじめとした免疫細胞ががん細胞を死滅させる能力です。上述の免疫チェックポイント阻害薬をはじめ、いくつかのがん治療薬がこの“がん免疫”を標的としていることから、がん免疫の活性化（がん免疫療法）はがん治療の強力な手段の一つとなっています。

一方、がん免疫を担う免疫細胞の中には、その機能に時間帯による差があるものがあります。これは私たちの身体が“体内時計”と呼ばれる約 24 時間を一周期とするリズムを有しているためです。この体内時計は一部の免疫細胞の機能を制御しているため、がん免疫の活性にも時間帯による差があることが以前より明らかになっております。このがん免疫の時刻差は種々のがん免疫療法の治療効果にも影響を与えている可能性が複数の研究チームによって指摘されていることから、時間帯によるがん免疫の活性低下を改善する手法が求められています。

【研究の内容と成果】

本研究グループは上述のがん免疫活性の時刻差を、薬ではなく電気刺激を用いて克服する、というユニークな発想のもと、研究を行いました。その結果、痛みを伴わないレベルの微弱な電気刺激を免疫細胞の一種であるマクロファージに与えることで、マクロファージによるがん免疫を活性化出来ることを新たに明らかにしました。マクロファージはがん免疫の起点となる細胞であり、貪食と呼ばれる、がん細胞を自身の中に取り込む機能によって生体内に発生したがん細胞を減らすことが出来ます。さらになんがん細胞を貪食したマクロファージは周りの免疫細胞を活性化する機能も有しており、がん免疫を活性化します。微弱電気刺激はこれらの機能を上昇させる作用があることがマウスとヒトのマクロファージで判明したため、研究チームはそのメカニズムを解析しました。その結果、この作用に体内時計および時計遺伝子が関与することを突き止めました。時計遺伝子は全身の細胞が有している体内時計を制御する分子です。微弱電気刺激を与えたマウスのマクロファージを詳細に解析した結果、時計遺伝子の一つ PERIOD1 の量が増加し、これによってマクロファージの貪食が低い時間帯が無くなることが明らかになりました。研究チームはさらに、乳がん、肝臓がん、卵巣がんを移植したマウスに微弱電気刺激を与えると、がんの増殖や転移が抑制され、生存日数が長くなることも明らかにしました。以上のことから、微弱電気刺激によるマクロファージの活性化が、がん免疫を活性化することと、その機構が明らかになりました。

【今後の展開】

研究チームは 2021 年より、九州大学発ベンチャーとして株式会社 chicktek（法人番号：6290001094453）を立ち上げ、微弱電気刺激を用いた新たな機器やその使用法の開発を進めています。そして、これらをごがん治療のみならず、他の疾患治療、健康増進、畜産業などの様々な分野に応用することを目指し、更なる研究と開発を進めています。数年内に、加齢や家畜への微弱電気刺激の応用に関する研究成果を発表予定であり、これらによって開発を更に加速させる予定です。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（22H00442, 22H00504, 24K18312, 23KJ1719, 21K18249）、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（JP24ama121031）、AMED 先進的研究開発戦略センター（略称：SCARDA）（223fa727001h0001, 233fa827004h0002）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Theranostics

タイトル：Targeting macrophage circadian rhythms with microcurrent stimulation to activate cancer immunity through phagocytic defense

著者名：Yuya Yoshida^{#*}, Tomohito Tanihara[#], Keika Hamasaki[#], Fumiaki Tsurusaki[#], Taiki Fukuda, Satoka Adachi, Yuma Terada, Kaita Otsuki, Naoki Nishikawa, Kohei Fukuoka, Ryotaro Tsukamoto, Kengo Hamamura, Kosuke Oyama, Akito Tsuruta, Kouta Mayanagi, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo^{*}, Naoya Matsunaga^{*}

[#] These authors contributed equally to this work.

^{*} Corresponding authors

D O I : 10.7150/thno.100748

U R L : <https://www.thno.org/v15p0340.htm>

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院薬学研究院 教授 松永直哉（マツナガナオヤ）

TEL : 092-642-6656

Mail : matunaga@phar.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院薬学研究院 助教 吉田優哉（ヨシダユウヤ）

TEL : 092-642-6658

Mail : yoshida@phar.kyushu-u.ac.jp

九州大学大学院薬学研究院 特命教授 大戸茂弘（オオドシゲヒロ）

Mail : ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp