

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	籠谷 勇紀
研究機関名	愛知県がんセンター
所属部署名	研究所 腫瘍免疫応答研究分野
役職名	分野長
研究課題名	直接リプログラミングによる長期生存能を持つメモリーT細胞の誘導
研究実施期間	2021年4月1日～2022年3月31日

研究成果の概要

免疫システムの中心を担うT細胞はメモリーT細胞として本来高い自己複製能を有するが、細胞分裂を重ねるごとに分化が進み、徐々に長期生存能を失う。本研究では未分化メモリー形質を有するT細胞に特徴的な転写ネットワークを終末分化状態に陥ったT細胞に再構築することで、長期生存能を再獲得させることを目指している。体内のがん細胞を攻撃するT細胞を活用するがん免疫療法では、しばしばT細胞の分化が進んでいることから、本研究成果の応用によりがん免疫療法の治療効果改善につなげることができる。

今年度は、未分化メモリーT細胞において、高発現、または低発現する転写制御因子を公開されている遺伝子発現データより抽出した上で、これらを過剰発現、もしくはノックアウトすることで末梢血T細胞の分化状態が変容する因子を探索し、複数の転写因子、及びエピジェネティック因子を同定した。さらにこれらの遺伝子改変を組み合わせることで、単一因子の修飾よりも分化状態をより大きく変化させることができた。表面抗原上、メモリー形質がほとんど失われている状態のT細胞においても、同遺伝子群の修飾により一部のメモリー形質が回復した(CCR7、CD62Lなど)。また遺伝子改変後のヒトT細胞を免疫不全マウスに移植したところ、コントロールT細胞と比較して長期生存能が改善することを確認した。これらの結果に基づき、次年度においては遺伝子改変T細胞の機能を遺伝子発現・エピゲノムプロファイルを含めてより詳細に検討する計画である。