

2022 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	客員研究員
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	2022 年 4 月 1 日～2023 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。

前年度までに同定した、末梢血 T 細胞の分化状態を変容させる候補遺伝子修飾について、単一修飾、及び複数修飾を組み合わせながらメモリーの分化状態（CCR7、CD62L などの表面マーカー）を解析し、終末分化を遂げた T 細胞において未分化メモリー形質を誘導する因子を複数確認した。またこれらの修飾を組み合わせることで、相加的に未分化形質の獲得効率が向上した。これらの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。さらに、体内において終末分化が進んでいる腫瘍浸潤 T 細胞においても同定した遺伝子修飾を試験し、やはりメモリー形質を不完全ながら再獲得させられることを確認した。遺伝子修飾 T 細胞の遺伝子発現解析を施行していることから、次年度はこの解析データに基づき、さらにエピゲノムプロファイルの変化を含めてより詳細な解析を進め、メモリー形質再獲得に関わる具体的な転写ネットワークを同定することを目指す。