

Title	エピジェネティクス因子をターゲットとする、新しいがん免疫誘導法の基礎的研究
Sub Title	Development of a novel cancer immunotherapy targeting a gene silencing factor
Author	竹馬, 俊介(Chikuma, Shunsuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>(目的) Tリンパ球(T細胞)は, がん細胞が表出する変異抗原を非自己と認識して攻撃するため, この機能を増強できれば効果的ながん治療法となりえる。近年大きな脚光を浴びているPD-1阻害療法は, がん特異的なT細胞の寛容状態を解除するものであるため, ここにがん特異的なT細胞をワクチンによって新規に増やすことが出来れば, 相乗的な効果が期待できる。申請者は, 強いT細胞活性化能を持つ樹状細胞(DC)において, クロマチン制御因子であるTRIM28を欠損させると, T細胞のプライミングが効率よく行え, 強い細胞性免疫を誘導できることを見出した。本研究では, TRIM28によるDCの制御機構を解析し, TRIM28欠損下で発現するT細胞の活性化因子を同定することを通じて抗原提示を受けたT細胞を強く活性化させるメカニズムを検討している。</p> <p>(方法と結果)TRIM28をDC特異的に欠損するマウス(TRIM28 lox CD11cCRE : DCKO)を新規に作出し, その表現型を解析した。DCKOマウスは, 正常に発育し, 明らかな表現型を示さなかったものの, in vitroでのT細胞活性化能の亢進, モデル抗原を用いたワクチン反応の亢進(抗体産生, キラーT細胞のプライミング)を示した。ヘルパーT細胞分化実験においては, Th17型のT細胞を効率よく誘導し, Th17が起こすと考えられている自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて明らかな病態の悪化を示した。トランスクリプトーム解析により, DCKOでは, 定常状態において, さまざまな遺伝子が発現亢進し, 特に活性化とインターフェロン誘導性の遺伝子群が上昇していることが明らかとなった。現在, この要因を探索中である。</p> <p>(結語)TRIM28の欠損下ではヘテロクロマチンの緩みにより, 何らかのT細胞活性化促進因子が脱抑制を受けている可能性があり, DCによるT細胞活性化における重要な知見を見出せる可能性がある。将来的には, TRIM28を阻害する化合物を探し, 次世代ワクチン法の開発につなげる。</p> <p>Tumor cells express mutated antigens that are recognized by T cells. Therefore, combination of cancer vaccination with immune checkpoint blockade (i.e. anti PD-1 therapy) will provide attractive strategy to synergistically enhance cancer immune response. We found that dendritic cells (DC) that lack TRIM28, a heterochromatin organization factor show enhanced T cell priming. Conditional knockout mice lacking TRIM28 specifically on DC (DCKO ; hereafter) showed enhanced T cell reaction and antibody response against model antigens. DCKO also showed enhanced autoimmune encephalomyelitis reactions, due to efficient T cell priming by DCs. An RNA-seq revealed that DCKO show higher basal level activation of DCs, corelated with upregulation of interferon stimulated genes. Now we are working on the mechanism by which lack of TRIM28 enhance T cell -mediated immune reaction. The current study show important function of TRIM28 in adaptive immune response.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170296

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	竹馬 俊介	氏名 (英語)	Shunsuke Chikuma		
研究課題 (日本語)						
エピジェネティクス因子をターゲットとする、新しいがん免疫誘導法の基礎的研究						
研究課題 (英訳)						
Development of a novel cancer immunotherapy targeting a gene silencing factor						
1. 研究成果実績の概要						
<p>(目的) Tリンパ球(T細胞)は、がん細胞が表出する変異抗原を非自己と認識して攻撃するため、この機能を増強できれば効果的ながん治療法となりえる。近年大きな脚光を浴びている PD-1 阻害療法は、がん特異的なT細胞の寛容状態を解除するものであるため、ここにがん特異的なT細胞をワクチンによって新規に増やすことが出来れば、相乗的な効果が期待できる。申請者は、強いT細胞活性化能を持つ樹状細胞(DC)において、クロマチン制御因子である TRIM28 を欠損させると、T細胞のプライミングが効率よく行え、強い細胞性免疫を誘導できることを見出した。本研究では、TRIM28 によるDCの制御機構を解析し、TRIM28 欠損下で発現する T 細胞の活性化因子を同定することを通じて抗原提示を受けたT細胞を強く活性化させるメカニズムを検討している。</p> <p>(方法と結果) TRIM28 を DC 特異的に欠損するマウス (TRIM28 lox CD11cCRE: DCKO) を新規に作出し、その表現型を解析した。DCKO マウスは、正常に発育し、明らかな表現型を示さなかったものの、in vitro での T 細胞活性化能の亢進、モデル抗原を用いたワクチン反応の亢進 (抗体産生、キラーT細胞のプライミング) を示した。ヘルパー T 細胞分化実験においては、Th17 型の T 細胞を効率よく誘導し、Th17 が起こすと考えられている自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて明らかな病態の悪化を示した。トランスクリプトーム解析により、DCKO では、定常状態において、さまざまな遺伝子が発現亢進し、特に活性化とインターフェロン誘導性の遺伝子群が上昇していることが明らかとなった。現在、この要因を探索中である。</p> <p>(結語) TRIM28 の欠損下ではヘテロクロマチンの緩みにより、何らかのT細胞活性化促進因子が脱抑制を受けている可能性があり、DC による T 細胞活性化における重要な知見を見出せる可能性がある。将来的には、TRIM28 を阻害する化合物を探し、次世代ワクチン法の開発につなげる。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Tumor cells express mutated antigens that are recognized by T cells. Therefore, combination of cancer vaccination with immune checkpoint blockade (i.e. anti PD-1 therapy) will provide attractive strategy to synergistically enhance cancer immune response. We found that dendritic cells (DC) that lack TRIM28, a heterochromatin organization factor show enhanced T cell priming. Conditional knockout mice lacking TRIM28 specifically on DC (DCKO; hereafter) showed enhanced T cell reaction and antibody response against model antigens. DCKO also showed enhanced autoimmune encephalomyelitis reactions, due to efficient T cell priming by DCs. An RNA-seq revealed that DCKO show higher basal level activation of DCs, correlated with upregulation of interferon stimulated genes. Now we are working on the mechanism by which lack of TRIM28 enhance T cell -mediated immune reaction. The current study show important function of TRIM28 in adaptive immune response.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Chikuma S	CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T-Cell Activation.	Curr Top Microbiol Immunol	Sep, 2017			
竹馬俊介	クロマチン制御因子 TRIM28 による T細胞免疫の制御	東海大学マイクロ・ナノ研究開発センター講演会	Sep, 2017			
Okada M, Chikuma S et al.	Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells.	Cell Reports	Aug, 2017			