

|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | 薬剤応答遺伝子データベースを用いたがん細胞に対する強力な免疫増強薬の同定  |
| Sub Title        | Identification of strong immunomodulatory drugs using drug-gene interaction database  |
| Author           | 松下, 麻衣子(Matsushita, Maiko)  |
| Publisher        | 福澤基金運営委員会   |
| Publication year | 2021  |
| Jtitle           | 福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020. )  |
| JaLC DOI         |   |
| Abstract         | <p>近年、免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法が種々のがんの治療において有用であることが注目されているが、本研究では、免疫チェックポイント阻害薬の効果が低いことが報告されている多発性骨髄腫に対して、がん細胞そのものに作用して既存の免疫療法の効果を最大限に増強しうる低分子化合物の同定を行った。その結果、プロテアソーム阻害薬である薬剤Aおよび薬剤Bが強い免疫学的細胞死 ( ICD ) 誘導効果を持つことを見いだした。これらの薬剤で処理した難治性骨髄腫細胞株MUM24は、ヒト樹状細胞の成熟化および T 細胞の増殖を促進することが確認された。また、プロテアソーム阻害薬の作用機序の一つであり、ICDを惹起することが報告されているERストレスに関するシグナル経路の中でもIRE1-XBP1経路の活性化がこの現象に関与していることを見いだした。この結果は、大腸がんや肺がんなどの固形がんにおいてPERK-eIF2<math>\alpha</math>が免疫誘導効果の発現に必須であるという従来の報告とは異なるものであり、多量の免疫グロブリン産生を伴う骨髄腫細胞に特徴的な新たな知見である。</p> <p>また、これらの知見を骨髄腫治療に応用することを想定し、薬剤による免疫学的効果を in vivo で評価する実験系の樹立も進めた。すなわち、骨髄腫に高発現することを我々が報告している新規がん抗原に特異的な T 細胞を用いて抗原特異的 T 細胞受容体 ( TCR ) 遺伝子のクローンを3種類同定し、それぞれのTCR 遺伝子を導入したヒト T 細胞株を作製し、それらの活性を比較検討したところ、その内 2 種において、抗原特異的なIL-2産生が観察された。今後、このTCR遺伝子導入T細胞を骨髄腫マウスに移入する系を確立し、上記で見出した薬剤との併用による抗腫瘍効果を確認することで、免疫増強薬を用いた難治がんに対する真に有効な免疫治療法の確立が期待される。</p> <p>Cancer immunotherapy, including immune checkpoint inhibitors, is known to be effective for various types of cancers. In this study, we tried to identify small molecule drugs with immunomodulatory effects, which directly act on myeloma cells, which are immune checkpoint inhibitors-resistant hematological cancer. As a result, we could identify proteasome inhibitors A and B, which induce strong immunogenic cell death (ICD) effects. High-risk myeloma cell line, MUM24 treated with these drugs could facilitate maturation of dendritic cells and expansion of T cells. In addition, we investigated ER stress signaling pathway, which is known to be activated by these drugs and also related in ICD. We found that IRE1-XBP1 pathway is enhanced in process of ICD in myeloma cells, which has not been reported in other cancers, where PERK-eIF2<math>\alpha</math> pathway is important for ICD. This novel finding may be due to characteristics of myeloma cells with massive immunoglobulin production.</p> <p>Moreover, we started establishing in vivo system to evaluate immunomodulatory effects of the drugs. We induced T cells specific to myeloma antigen and identified 3 clones of T cell receptor genes. Then we transduced these TCR genes to T cell lines and evaluated their activities against myeloma antigen. We found T cells expressing two of three TCR genes produced IL-2 in antigen-specific manner. We are going to treat myeloma mice with these T cells in combination with drugs we found above to confirm their immunomodulatory effects. Establishment of highly effective for treatment-resistant cancers is expected.</p> |
| Notes            | 申請種類：福澤基金研究補助   |
| Genre            | Research Paper  |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0002">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0002</a>   |

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                | 薬学部  | 職名                       | 准教授              | 補助額 | 500 | 千円 |
|  | 氏名                | 松下 麻衣子   | 氏名 (英語)                  | Maiko Matsushita |     |     |    |
| 研究課題 (日本語)   |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 薬剤応答遺伝子データベースを用いたがん細胞に対する強力な免疫増強薬の同定   |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 研究課題 (英訳)  |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| Identification of strong immunomodulatory drugs using drug-gene interaction database.  |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 研究組織   |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 氏名 Name  |                   | 所属・学科・職名 Affiliation, department, and position |                          |                  |     |     |    |
| 松下麻衣子 (Maiko Matsushita)   |                   | 薬学部  |                          |                  |     |     |    |
| 1. 研究成果実績の概要   |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| <p>近年、免疫チェックポイント阻害薬などの免疫療法が種々のがんの治療において有用であることが注目されているが、本研究では、免疫チェックポイント阻害薬の効果が低いことが報告されている多発性骨髄腫に対して、がん細胞そのものに作用して既存の免疫療法の効果を最大限に増強する低分子化合物の同定を行った。その結果、プロテアソーム阻害薬である薬剤 A および薬剤 B が強い免疫学的細胞死 (ICD) 誘導効果を持つことを見いだした。これらの薬剤で処理した難治性骨髄腫細胞株 MUM24 は、ヒト樹状細胞の成熟化および T 細胞の増殖を促進することが確認された。また、プロテアソーム阻害薬の作用機序の一つであり、ICD を惹起することが報告されている ER ストレスに関するシグナル経路の中でも IRE1-XBP1 経路の活性化がこの現象に関与していることを見いだした。この結果は、大腸がんや肺がんなどの固形がんにおいて PERK-eIF2<math>\alpha</math> が免疫誘導効果の発現に必須であるという従来の報告とは異なるものであり、多量の免疫グロブリン産生を伴う骨髄腫細胞に特徴的な新たな知見である。</p> <p>また、これらの知見を骨髄腫治療に応用することを想定し、薬剤による免疫学的効果を <i>in vivo</i> で評価する実験系の樹立も進めた。すなわち、骨髄腫に高発現することを我々が報告している新規がん抗原に特異的な T 細胞を用いて抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子のクローンを 3 種類同定し、それぞれの TCR 遺伝子を導入したヒト T 細胞株を作製し、それらの活性を比較検討したところ、その内 2 種において、抗原特異的な IL-2 産生が観察された。今後、この TCR 遺伝子導入 T 細胞を骨髄腫マウスに移入する系を確立し、上記で見出した薬剤との併用による抗腫瘍効果を確認することで、免疫増強薬を用いた難治がんに対する真に有効な免疫治療法の確立が期待される。</p>  |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 2. 研究成果実績の概要 (英訳)  |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| <p>Cancer immunotherapy, including immune checkpoint inhibitors, is known to be effective for various types of cancers. In this study, we tried to identify small molecule drugs with immunomodulatory effects, which directly act on myeloma cells, which are immune checkpoint inhibitors-resistant hematological cancer. As a result, we could identify proteasome inhibitors A and B, which induce strong immunogenic cell death (ICD) effects. High-risk myeloma cell line, MUM24 treated with these drugs could facilitate maturation of dendritic cells and expansion of T cells. In addition, we investigated ER stress signaling pathway, which is known to be activated by these drugs and also related in ICD. We found that IRE1-XBP1 pathway is enhanced in process of ICD in myeloma cells, which has not been reported in other cancers, where PERK-eIF2<math>\alpha</math> pathway is important for ICD. This novel finding may be due to characteristics of myeloma cells with massive immunoglobulin production.</p> <p>Moreover, we started establishing <i>in vivo</i> system to evaluate immunomodulatory effects of the drugs. We induced T cells specific to myeloma antigen and identified 3 clones of T cell receptor genes. Then we transduced these TCR genes to T cell lines and evaluated their activities against myeloma antigen. We found T cells expressing two of three TCR genes produced IL-2 in antigen-specific manner. We are going to treat myeloma mice with these T cells in combination with drugs we found above to confirm their immunomodulatory effects. Establishment of highly effective for treatment-resistant cancers is expected.</p> |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 3. 本研究課題に関する発表   |                   |  |                          |                  |     |     |    |
| 発表者氏名<br>(著者・講演者)  | 発表課題名<br>(著書名・演題) | 発表学術誌名<br>(著書発行所・講演学会)                         | 学術誌発行年月<br>(著書発行年月・講演年月) |                  |     |     |    |
|  |                   |  |                          |                  |     |     |    |