

Title	ケミカルバイオロジーを利用した濾胞制御性T細胞分化機序の解明
Sub Title	Elucidation of follicular regulatory T cell differentiation mechanism using chemical biology
Author	高橋, 大輔(Takahashi, Daisuke)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>二次リンパ組織のB細胞濾胞において、濾胞ヘルパーT細胞 (follicular helper T cells: TFH細胞)はB細胞の分化を助け、胚中心反応を誘導する。胚中心反応の結果、B細胞は抗体のクラススイッチを促進すると共に、高い抗原親和性を持つ抗体を産生出来るようになる。しかし、TFH細胞を介した免疫応答は自己の抗原を認識するIgG抗体 (自己抗体)やアレルギー応答に關与するIgE抗体の産生を誘導する。これらの抗体は、自己免疫疾患やアレルギー疾患を引き起こす可能性がある。濾胞制御性T細胞 (follicular regulatory T cells: TFR細胞)は、TFH細胞を介した胚中心反応を制御し、自己抗体やIgE抗体の産生を抑制する。従って、TFR細胞は自己免疫・アレルギー疾患の発症を防ぐ上で重要な役割を持つ。しかしながら現状では、TFR細胞の分化機序は不明な点が多い。そこで本研究では、申請者が開発したin vitroのTFR細胞系を用いて標的分子既知の化合物ライブラリーのTFR細胞分化誘導能をスクリーニングする。その結果より、ケミカルバイオロジーの手法で、TFR細胞の分化機序を明らかにする事を目指す。さらにTFR細胞を標的とした自己免疫・アレルギー疾患の治療薬の候補化合物を選定する事を目的とする。</p> <p>2021年度の成果として、合計1500種類の化合物のプレスクリーニングによって、細胞死を誘導しない適切な濃度の検討を行った。続いて、TFR細胞のマーカー転写因子であるBcl-6レポーターの発現を評価する1次スクリーニングを完了し、TFR細胞の分化を誘導する化合物を50種類程度同定した。現在、他のTFR細胞マーカーの発現を評価する2次スクリーニングを実施中である。2次スクリーニングでヒットした化合物については、標的とする分子が既知である本スクリーニング系の特徴を利用し、フローサイトメトリーやトランスクリプトーム解析を用いて評価し、分化機序の解明に取り組みたいと考えている。</p> <p>Follicular helper T cells (TFH cells) help B cell differentiation and induce germinal center reactions. As a result of the germinal center reaction, B cells can promote antibody class switch and produce antibodies with high antigen affinity. However, TFH cells can also induce the production of IgG antibodies that recognize autoantigens (autoantibodies) and IgE antibodies involved in allergic responses. These antibodies cause autoimmune and allergic disorders. Follicular regulatory T cells (TFR cells) regulate germinal center reactions mediated by TFH cells and suppress the production of autoantibodies and IgE antibodies. Therefore, TFR cells play an essential role in preventing autoimmune and allergic diseases. However, at present, the differentiation mechanism of TFR cells is largely unknown. Therefore, in this study, we screen the TFR cell differentiation-inducing ability of compound libraries by using in vitro TFR cell culture system. We then aim to clarify the differentiation mechanism of TFR cells by chemical biology. Furthermore, we make a candidate compound list for autoimmune and allergic disorder therapy targeting TFR cells.</p> <p>As a result of the experiment in fiscal 2021, we examined the appropriate concentration that does not induce cell death by pre-screening a total of 1500 compounds. Subsequently, the primary screening to evaluate the expression of the Bcl-6 reporter, which is a marker transcription factor of TFR cells, was completed. We have identified more than 50 compounds that induce the differentiation of TFR cells. Secondary screening is currently underway to evaluate the expression of other TFR cell markers. We will examine the TFR cell-inducing mechanisms using flow cytometry and transcriptome analysis for compounds hit in the secondary screening.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0029

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	助教	補助額	1,500 千円
	氏名	高橋 大輔	氏名 (英語)	Daisuke Takahashi		
研究課題 (日本語)						
ケミカルバイオロジーを利用した濾胞制御性 T 細胞分化機序の解明						
研究課題 (英訳)						
Elucidation of follicular regulatory T cell differentiation mechanism using chemical biology						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
高橋 大輔 (Daisuke Takahashi)		薬学部・薬科学科・生化学講座・助教				
1. 研究成果実績の概要						
<p>二次リンパ組織の B 細胞濾胞において、濾胞ヘルパー T 細胞 (follicular helper T cells: TFH 細胞) は B 細胞の分化を助け、胚中心反応を誘導する。胚中心反応の結果、B 細胞は抗体のクラススイッチを促進すると共に、高い抗原親和性を持つ抗体を産生出来るようになる。しかし、TFH 細胞を介した免疫応答は自己の抗原を認識する IgG 抗体 (自己抗体) やアレルギー応答に関与する IgE 抗体の産生を誘導する。これらの抗体は、自己免疫疾患やアレルギー疾患を引き起こす可能性がある。濾胞制御性 T 細胞 (follicular regulatory T cells: TFR 細胞) は、TFH 細胞を介した胚中心反応を制御し、自己抗体や IgE 抗体の産生を抑制する。従って、TFR 細胞は自己免疫・アレルギー疾患の発症を防ぐ上で重要な役割を持つ。しかしながら現状では、TFR 細胞の分化機序は不明な点が多い。そこで本研究では、申請者が開発した <i>in vitro</i> の TFR 細胞系を用いて標的分子既知の化合物ライブラリーの TFR 細胞分化誘導能をスクリーニングする。その結果より、ケミカルバイオロジーの手法で、TFR 細胞の分化機序を明らかにする事を目指す。さらに TFR 細胞を標的とした自己免疫・アレルギー疾患の治療薬の候補化合物を選定する事を目的とする。</p> <p>2021 年度の成果として、合計 1500 種類の化合物のプレスクリーニングによって、細胞死を誘導しない適切な濃度の検討を行った。続いて、TFR 細胞のマーカー転写因子である Bcl-6 レポーターの発現を評価する 1 次スクリーニングを完了し、TFR 細胞の分化を誘導する化合物を 50 種類程度同定した。現在、他の TFR 細胞マーカーの発現を評価する 2 次スクリーニングを実施中である。2 次スクリーニングでヒットした化合物については、標的とする分子が既知である本スクリーニング系の特徴を利用し、フローサイトメトリーやトランスクリプトーム解析を用いて評価し、分化機序の解明に取り組みたいと考えている。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Follicular helper T cells (TFH cells) help B cell differentiation and induce germinal center reactions. As a result of the germinal center reaction, B cells can promote antibody class switch and produce antibodies with high antigen affinity. However, TFH cells can also induce the production of IgG antibodies that recognize autoantigens (autoantibodies) and IgE antibodies involved in allergic responses. These antibodies cause autoimmune and allergic disorders. Follicular regulatory T cells (TFR cells) regulate germinal center reactions mediated by TFH cells and suppress the production of autoantibodies and IgE antibodies. Therefore, TFR cells play an essential role in preventing autoimmune and allergic diseases. However, at present, the differentiation mechanism of TFR cells is largely unknown. Therefore, in this study, we screen the TFR cell differentiation-inducing ability of compound libraries by using <i>in vitro</i> TFR cell culture system. We then aim to clarify the differentiation mechanism of TFR cells by chemical biology. Furthermore, we make a candidate compound list for autoimmune and allergic disorder therapy targeting TFR cells.</p> <p>As a result of the experiment in fiscal 2021, we examined the appropriate concentration that does not induce cell death by pre-screening a total of 1500 compounds. Subsequently, the primary screening to evaluate the expression of the Bcl-6 reporter, which is a marker transcription factor of TFR cells, was completed. We have identified more than 50 compounds that induce the differentiation of TFR cells. Secondary screening is currently underway to evaluate the expression of other TFR cell markers. We will examine the TFR cell-inducing mechanisms using flow cytometry and transcriptome analysis for compounds hit in the secondary screening.</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)			