

Title	Cholesterol 25-hydroxylaseを標的とした癌免疫療法と治療効果予測マーカーの開発
Sub Title	The role of a lipid-metabolizing enzyme in anticancer immune responses
Author	谷口, 智憲(Yaguchi, Tomonori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬(ICB)を用いた免疫療法は、明らかな臨床効果を示したが、いまだ多くの不応例がある。その原因は、免疫抑制的な癌微小環境の構築であり、これを解除することが重要である。本研究では、脂質代謝酵素(LME: lipid-metabolizing enzyme)の免疫抑制への関与を評価し、本分子を標的としたバイオマーカーや免疫療法の開発を目的とした。LMEノックアウトマウスに、腫瘍細胞株を移植し、抗腫瘍免疫応答を評価した。その結果、野生型マウスと比較して、T細胞の腫瘍内浸潤数と、腫瘍抗原特異的なT細胞応答が増強していることが分かった。さらに、抗PD-1抗体治療の治療効果も、増強された。以上の現象が、2つの細胞株で確認された。 次に、担癌マウスでLMEを発現している免疫細胞を解析した。LMEのプロモーター下に蛍光タンパクVenusを発現するLME-Venusマウスにがん細胞株を移植し、腫瘍内および所属リンパ節においてVenus発現細胞の存在を評価した。その結果、腫瘍内のマクロファージ、およびCD4陽性T細胞の一部に発現がみられた。樹状細胞やMDSCには発現は見られなかった。また、リンパ節内には、発現細胞は見られなかった。さらに、一般公開されている腫瘍内浸潤免疫細胞の一細胞RNAシーケンスのデータを解析したところ、ヒトでもこの二種の細胞に発現が確認された。 次に、LMEによる代謝産物である脂質Aの濃度測定を試みた。その結果、GC-MSを使って定量できることが分かった。これを用いて、肺がん患者血清中の脂質Aを測定した結果、健康人に比べて有意に高い値であることが分かった。 以上より、LMEは、腫瘍中のマクロファージ、CD4陽性T細胞に発現し、がん免疫応答を抑制している可能性、本分子の活性を抑制すれば、ICBなどの治療効果を高められる可能性、血清中の脂質Aは、LME活性を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。 Immune-checkpoint blockade (ICB) therapies such as anti PD-1 Abs have shown remarkable clinical effects in some cancer patients. However, only a subset of patients responds to these treatments. Unresponsiveness to these ICB therapies may be mediated by numerous immunosuppressive mechanisms that inhibit anti-tumor T-cell responses. Thus, combined therapies that can reverse such immunosuppression are urgently needed. In this study, we evaluated the role of a LME (lipid-metabolizing enzyme) in the induction of anti-tumor T-cell responses and its potentials for a therapeutic target or a biomarker. We evaluated the role of LME in vivo using LME-KO mice. Comparing to WT mice, the LME-KO mice showed augmented induction of tumor antigen-specific T cell responses and the enhanced activated-T cell infiltration into the tumor tissues. Moreover, the therapeutic effects of anti PD-1 Abs are enhanced in the LME-KO mice. These results are obtained in 2 different tumor-bearing mouse models. Next, we evaluated LME-expressing immune cells in the tumor-bearing mice using LME-Venus mice which express a fluorescence protein, Venus, under the control of the LME promoter. Venus-expressing cells were observed in the subset of macrophages and CD4+ T cells in tumor tissues, not in lymph nodes. Moreover, by analyzing the public database of single-cell RNA sequence of tumor infiltrating immune cells of human cancer patients, we confirmed LME was also expressed in the subset of macrophages and CD4+ T cells in human cancer samples. We also tried to measure the lipid A, which is generated by the LME, in human sera by GC-MS. The concentration of lipid A is significantly higher in the sera of lung cancer patients than in healthy volunteers. These results suggest that LME and lipid A, which were produced from the subset of macrophages and CD4+ T cells, may have immunosuppressive effects on the induction of anti-tumor immune responses, can be a potential therapeutic targets for enhancing ICB therapeutic effects, and can be a biomarkers for predicting responders for these therapies.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000006-20180423

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	医学部附属先端医科学研究所	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	1,400 千円
	氏名	谷口 智憲	氏名 (英語)	YAGUCHI Tomonori		
研究課題 (日本語)						
Cholesterol 25-hydroxylase を標的とした癌免疫療法と治療効果予測マーカーの開発						
研究課題 (英訳)						
The role of a lipid-metabolizing enzyme in anticancer immune responses						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
谷口智憲 (YAGUCHI Tomonori)		医学部・先端研(細胞情報)・専任講師				
高橋勇人 (TAKAHASHI Hayato)		医学部・皮膚科・専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬(ICB)を用いた免疫療法は、明らかな臨床効果を示したが、いまだ多くの不応例がいる。その原因は、免疫抑制的な癌微小環境の構築であり、これを解除することが重要である。本研究では、脂質代謝酵素(LME: lipid-metabolizing enzyme)の免疫抑制への関与を評価し、本分子を標的としたバイオマーカーや免疫療法の開発を目的とした。 LME ノックアウトマウスに、腫瘍細胞株を移植し、抗腫瘍免疫応答を評価した。その結果、野生型マウスと比較して、T 細胞の腫瘍内浸潤数と、腫瘍抗原特異的な T 細胞応答が増強していることが分かった。さらに、抗 PD-1 抗体治療の治療効果も、増強された。以上の現象が、2つの細胞株で確認された。 次に、担癌マウスで LME を発現している免疫細胞を解析した。LME のプロモーター下に蛍光タンパク Venus を発現する LME-Venus マウスにがん細胞株を移植し、腫瘍内および所属リンパ節において Venus 発現細胞の存在を評価した。その結果、腫瘍内のマクロファージ、および CD4 陽性 T 細胞の一部に発現がみられた。樹状細胞や MDSC には発現は見られなかった。また、リンパ節内には、発現細胞は見られなかった。さらに、一般公開されている腫瘍内浸潤免疫細胞の一細胞 RNA シーケンスのデータを解析したところ、ヒトでもこの二種の細胞に発現が確認された。 次に、LME による代謝産物である脂質 A の濃度測定を試みた。その結果、GC-MS を使って定量できることが分かった。これを用いて、肺がん患者血清中の脂質 A を測定した結果、健康人に比べて有意に高い値であることが分かった。 以上より、LME は、腫瘍中のマクロファージ、CD4 陽性 T 細胞に発現し、がん免疫応答を抑制している可能性、本分子の活性を抑制すれば、ICB などの治療効果を高められる可能性、血清中の脂質 A は、LME 活性を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
Immune-checkpoint blockade (ICB) therapies such as anti PD-1 Abs have shown remarkable clinical effects in some cancer patients. However, only a subset of patients responds to these treatments. Unresponsiveness to these ICB therapies may be mediated by numerous immunosuppressive mechanisms that inhibit anti-tumor T-cell responses. Thus, combined therapies that can reverse such immunosuppression are urgently needed. In this study, we evaluated the role of a LME (lipid-metabolizing enzyme) in the induction of anti-tumor T-cell responses and its potentials for a therapeutic target or a biomarker. We evaluated the role of LME in vivo using LME-KO mice. Comparing to WT mice, the LME-KO mice showed augmented induction of tumor antigen-specific T cell responses and the enhanced activated-T cell infiltration into the tumor tissues. Moreover, the therapeutic effects of anti PD-1 Abs are enhanced in the LME-KO mice. These results are obtained in 2 different tumor-bearing mouse models. Next, we evaluated LME-expressing immune cells in the tumor-bearing mice using LME-Venus mice which express a fluorescence protein, Venus, under the control of the LME promoter. Venus-expressing cells were observed in the subset of macrophages and CD4+ T cells in tumor tissues, not in lymph nodes. Moreover, by analyzing the public database of single-cell RNA sequence of tumor infiltrating immune cells of human cancer patients, we confirmed LME was also expressed in the subset of macrophages and CD4+ T cells in human cancer samples. We also tried to measure the lipid A, which is generated by the LME, in human sera by GC-MS. The concentration of lipid A is significantly higher in the sera of lung cancer patients than in healthy volunteers. These results suggest that LME and lipid A, which were produced from the subset of macrophages and CD4+ T cells, may have immunosuppressive effects on the induction of anti-tumor immune responses, can be a potential therapeutic targets for enhancing ICB therapeutic effects, and can be a biomarkers for predicting responders for these therapies.						
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)			