

研究課題 (テーマ)		ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬による制御性 T 細胞 (Treg) の抑制を介したがん免疫増強法の開発	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	教養教育	講師	古澤 之裕
研究結果の概要			
<p>免疫系は、生体内に生じた異常細胞である「がん」を認識し、排除する機能を持つ。しかしながら、がん細胞はこの抗腫瘍免疫の抑制を担う制御性 T 細胞 (Regulatory T cells: 以下 Treg と略) を自身の周囲に誘導し、免疫細胞からの攻撃を回避している。</p> <p>これまで申請者は、あるヒストン脱アセチル化酵素(Histone deacetylase: HDAC)のアイソザイムに対する選択的阻害薬 (以下、HDAC 阻害薬とだけ記載) が、Treg の機能を抑制することを見いだした。そこで本研究では、この HDAC 阻害薬がマウス腫瘍移植モデルにおいても Treg 抑制効果をもつか検討した。さらに、HDAC 阻害薬がマウス腫瘍移植モデルにおいて腫瘍退縮効果を示すかどうか、合わせて検討を行った。</p> <p>マウス腫瘍移植モデルで Treg に対する HDAC 阻害薬の効果をみる場合に問題となるのが、腫瘍にも発現している内在性の HDAC である。仮に薬剤投与群で Treg に変化が見られたとしても、それが薬剤の T 細胞に対する効果なのか、あるいは腫瘍に対する作用を介した結果をみているのかわからない。そこで本研究では、まず HDAC 阻害薬が標的とする HDAC アイソザイム 2 種類を 2 重欠損 (dKO) させた B16F10 メラノーマ細胞を作成することとした。</p> <p>CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術を用いて、100 を超えるクローンの中から、ただ 1 株だけ dKO クロウンを取得することができた。単独欠損を試みた場合には欠損成功率が 3~7 割程度であったことから、両 HDAC はメラノーマ細胞の生存に大きく影響するものと思われる。この HDAC 阻害薬が抗がん剤として開発された経緯が頷ける。</p> <p>得られた HDAC dKO クロウンは、本 HDAC 阻害薬に対する耐性を示し、野性型 B16F10 メラノーマのような細胞周期の停止や細胞死の誘導がみられなかったことから、本細胞を移植したマウスを HDAC 阻害薬の T 細胞に対する影響をみるための腫瘍モデルとして使用した。</p> <p>本モデルに HDAC 阻害薬を投与したところ、Treg の割合が約半分まで減少し、腫瘍の退縮効果がみとめられた。HDAC はがん細胞で高発現していることから、HDAC 阻害薬はがん単独に対する毒性の点から開発・研究されてきた経緯があるが、本研究から HDAC 阻害薬の中には、がん免疫の抑制を解除することで抗がん作用を示すものがあると考えられた。</p>			
今後の展開			
<p>今回得られたデータから、HDAC アイソザイムを阻害することで、免疫寛容に関わる Treg を抑制し腫瘍免疫を増強できる可能性が示された。今後は、HDAC アイソザイムによる Treg 抑制の詳細な分子メカニズムを検討していく。</p>			