

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	教養教育センター	講師	古澤之裕
分担者			
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。また、この HDAC 阻害薬がマウス腫瘍移植モデルにおいて Treg 抑制効果と腫瘍退縮効果を示すことを報告した。</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がわからない。そこで以前、Treg 抑制効果をもつ HDAC 阻害薬が主に標的とする HDAC アイソザイム 2 種類を 2 重欠損 (dKO) させた B16F10 メラノーマ細胞の作成を試みたが、単独欠損に比べ、2 重欠損株の樹立の効率は極めて悪く、ただ 1 株が偶発的に得られたのみであった。</p> <p>本研究では、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術を用いて、まず単独の遺伝子を欠損した株を樹立後、もう一方の遺伝子を欠損させる 2 段階欠損を行なった。その結果、アイソザイム A を欠損させた後に、アイソザイム B を欠損させると 2 重欠損が得られたが、逆の工程では 2 重欠損が得られなかった。得られた複数の HDAC dKO クロームは、いずれも本 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ため、再現性が得られる結果となった。そこで、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 の割合の減少に伴い、腫瘍の退縮効果がみとめられた。本研究から、Treg 抑制能をもつ本 HDAC 阻害薬は、2 種類の HDAC アイソザイムの阻害を介して、がん細胞に対して直接的に作用するだけでなく、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、本研究で使用した HDAC アイソザイム阻害剤が、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。一方、HDAC アイソザイム阻害を介した Treg 抑制作用と腫瘍免疫増強効果の因果関係について直接的に立証するためには、マウス側で HDAC アイソザイムを欠損した場合に薬剤の効果が消滅するかどうか確認する必要がある。今後は、HDAC アイソザイムをコードする 2 遺伝子を欠損したコンディショナルダブルノックアウトマウスを作成し、より詳細な解析を行っていく。</p>			