

令和 4 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		自然免疫応答シグナルによる腫瘍免疫微小環境制御機構の解明		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	東京大学先端科学技術研究センター	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	特任准教授・柳井秀元		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属			
	職名・氏名			
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡晃教		
概要 (100～150 字程度)		近年、がんの免疫療法が注目されている。しかしながら未だ不応答のがんも多く、免疫療法の課題となっている。不応答の理由の一つとして、免疫抑制的ながんの腫瘍免疫微小環境の存在があり、本研究課題において、微小環境形成に関与する分子機構について解明を行う。		
研究目的 (300 字程度)		近年、がんの免疫療法が注目されているが未だ不応答のがんも多く、免疫療法を阻む課題となっている。不応答性の理由の一つとして、腫瘍免疫を抑制する免疫微小環境が腫瘍中に形成されることが知られている。微小環境中に存在する制御性 T 細胞などの免疫抑制的な細胞集団、または液性因子や細胞間相互作用により抗腫瘍免疫応答が強力に抑制されると考えられている。しかしながら腫瘍微小環境の形成を促進する機構やそこに関与する分子については未だ不明な点が多い。本研究課題において、自然免疫応答を含め、免疫微小環境形成に関与する因子、シグナル伝達機構を明らかにし、免疫療法の強化に資する分子基盤の構築を進める。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		本年度の検討において、腫瘍細胞株死細胞から放出されるオンコメタボライトの解析を行った。8 種類の候補メタボライトが同定され、そのうちスペルミジンが T 細胞活性化を抑制することを見出した。そこでスペルミジンによる T 細胞応答の抑制メカニズムの解明を目指して研究を進めた。 <i>In vitro</i> での CD8 T 細胞培養系を用いて、CD3/CD28 抗体による活性化抑制におけるスペルミジンの影響を検討したところ、スペルミジンの用量依存的に CD8 T 細胞の活性化が抑制された。この時、CD8 T 細胞中の遺伝子発現変化を網羅的解析により調べた。その結果、スペルミジンが CD8⁺ T 細胞中のコレステロール合成に影響を及ぼすことを示唆する知見が得られた。スペルミジンはコレステロ		

	ール合成阻害を介して CD8 T 細胞の活性化を抑制する可能性が示唆された。 また、B16F10 細胞の担がんマウスにおいてスペルミジン合成阻害剤の投与により CD8⁺ T 細胞の活性化が促進される知見が得られた。癌細胞自身のポリアミン合成や取り込み機構を標的としたポリアミン阻害療法は、神経芽腫をはじめとする種々の癌種に対して治療効果を発揮し、臨床試験も実施されている (Gamble <i>et al. Sci Transl Med.</i> 2019)。また、ポリアミン阻害療法を行った担癌マウスの免疫学的解析を行った報告は複数あるが (Hayes <i>et al. Cancer Immunol Res.</i> 2014 など)、いずれも免疫細胞自身のポリアミン合成系の意義という視点から研究がなされており、細胞外に過剰に存在する癌細胞由来のポリアミンが T 細胞を中心とした腫瘍浸潤免疫細胞の機能に対して直接的に与える影響については明らかにされてこなかった。本研究においてスペルミジン合成阻害剤の投与が腫瘍中の T 細胞活性化を促進することを初めて見出した。本検討結果を含め、現地での発表 (第一回 Signaling X 研究会) にて、報告、およびディスカッションを実施した。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 柳井秀元. 自然免疫応答シグナルによる腫瘍免疫微小環境制御機構の解明, 第一回 Signaling X 研究会, 北海道, 2023.3.14 柳井秀元. HMGB1 in cancer and inflammatory diseases. 第 51 回日本免疫学会, 熊本, 2022.12.8 柳井秀元. 細胞死による炎症・免疫反応を標的とした制がん, 第 26 回日本がん分子標的治療学会, 金沢, 2022.6.29 柳井秀元. がん死細胞由来分子による腫瘍中の免疫微小環境制御の解析, 第 43 回日本炎症・再生医学会, 2022.7.6 柳井秀元. TCTP による免疫抑制とがん増殖機構, 第 30 回日本 Cell Death 学会, 東京, 2022.6.24 Yanai H. Modulation of tumor immune responses by dead cell-derived molecules, Asian Oncology Society AOS2022, 韓国, 2022.6.1 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと

	【新聞報道】