

第15回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
藤澤 宗太郎	医薬保健研究域医学系・助教		600,000 円
研究課題名	慢性感染症や癌の克服を目指した終末疲弊T細胞の修復プログラムの解明		
研究の概要	慢性感染症や担癌状態では、CD8 ⁺ T細胞が”疲弊”と称される機能不全状態に陥り、感染細胞や腫瘍細胞の排除が困難となる。特に、PD-1とTim-3を共発現する終末疲弊CD8 ⁺ T細胞(T _{TEX})は免疫チェックポイント阻害等に応答しない、不可逆的な機能不全状態にあるとされる。本研究では、申請者が独自に樹立した <i>in vitro</i> における迅速なT _{TEX} 誘導系を用い、抗原非存在下において機能回復を認める一部のT _{TEX} (REC-T _{TEX})の遺伝子発現及びクロマチン構造をT _{TEX} と比較することで、T _{TEX} を再活性化する細胞内プログラムとその制御因子の同定を試みた。		
研究の成果	ナイーブCD8 ⁺ T細胞を <i>in vitro</i> において持続的な抗原刺激に曝露することで誘導したT _{TEX} を、抗原非存在下においてIL-2またはIL-7及びIL-15とともに培養し、REC-T _{TEX} を得た。これらの細胞について遺伝子発現及びクロマチン構造をそれぞれRNA-seq及びATAC-seqによって網羅的に解析した。その結果、T _{TEX} はウイルス慢性感染や担癌マウス由来の疲弊CD8 ⁺ T細胞で特徴的に見られる遺伝子発現パターンやクロマチン構造を示したのに対し、特にIL-7/IL-15により誘導したREC-T _{TEX} ではT _{TEX} と比べてクロマチン構造に顕著な変化が見られ、疲弊細胞のマーカー遺伝子の発現が低下した。一方、ナイーブやメモリー細胞で高発現する遺伝子の多くはREC-T _{TEX} で発現が上昇していた。以上の結果から、IL-7/IL-15での培養によってT _{TEX} を“修復”できる可能性が示された。さらに、ATAC-seqのデータから、IL-7/IL-15で誘導されたREC-T _{TEX} で特異的に作用していることが示唆される転写因子を複数同定した。今後はこれらの転写因子の発現を調節した遺伝子改変CD8 ⁺ T細胞を作成し、疲弊誘導に対する応答や、ウイルス慢性感染や腫瘍に対する機能評価を行うことで、T細胞疲弊が関与する難治性疾病に対する免疫療法への応用に繋がることが期待される。		
研究成果発表状況	特に無し		
経費の執行状況	費目	事項 (主な使用事項を記載)	執行額(円) (費目毎総額を記入)
	物品費	データ解析ソフトウェア、次世代シーケンス解析	600,000
	旅費		
	人件費・謝金		
	その他		