

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	籠谷 勇紀
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	医学部
役職名	教授
研究課題名	直接リプログラミングによる長期生存能を持つメモリーT細胞の誘導
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、終末分化に至り長期生存能を失った T 細胞を遺伝子改変により未分化なメモリーT細胞状態にリプログラミングし、がんに対する免疫細胞療法に応用することを目指している。これまでにリプログラミングに必要な遺伝子修飾方法について検討を行っており、本年度はそれらの遺伝子修飾に伴う機能変化についての詳細な解析に加え、本研究の知見をがん免疫療法へ応用するにあたっての準備を進めた。遺伝子改変により表面抗原形質上、未分化メモリー形質を獲得した T 細胞の遺伝子発現プロファイル RNA シークエンスにより解析したところ、末梢血中の真のメモリーT細胞に類似した遺伝子発現プロファイルの一部であるが獲得できていることを確認した。また、これまで末梢血を *in vitro* で終末分化させて検討してきたが、生体内で終末分化した検体においても活用できるか検討を行うため、がん組織に浸潤する tumor-infiltrating lymphocyte (TIL)を用いて検証し、上記の遺伝子改変により CD62L、CCR7 などの一部のメモリーマーカーが再上昇することを示した。

次に、遺伝子改変 T 細胞が抗原刺激に伴い十分なエフェクター機能を誘導できるか、特定の標的抗原に対する CAR 遺伝子を導入して抗腫瘍 T 細胞を作製することで確認したところ、通常の T 細胞と比較してグランザイム B などのエフェクター分子の分泌低下が生じることがわかった。同様の性質は *in vivo* 腫瘍モデルにおいても確認された。そこで標的遺伝子の恒常的な修飾（ゲノムレベルでのノックアウト）ではなく、一過性の抑制により機能的リプログラミングを引き起こせるかについての検討を進めることとして、効率的な抑制（ノックダウン）を引き起こせる siRNA 配列を各遺伝子について検証・同定した。次年度以降はこれらのリソースを活用してリプログラミングが可能であるか検証を進める計画である。