

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

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	2024年4月1日～2025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することで、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。前年度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い、長期培養により終末分化を来した T 細胞に未分化メモリー形質を再獲得させる標的を同定し、遺伝子発現プロファイルからも一部の発現パターンが再構成されることを見出した。そこで、本年度はまず、遺伝子改変を行った T 細胞の遺伝子エピゲノムプロファイルを ATAC シークエンスにより解析し、未分化メモリーT細胞に特徴的なプロファイルの一部が再獲得されることを確認した。同時に、クロマチン開閉状態は元のメモリーT細胞と同一ではなく、完全なリプログラミングではないことも確認した。さらに、遺伝子改変を行った T 細胞の遺伝子発現プロファイルが、単一細胞レベルでどのように変化するかについて、シングルセル RNA シークエンスにより確認した。興味深いことに全体としては大きなクラスタ変化が起きるものの、個別細胞ごとに見るとリプログラミングが起こる細胞とそうでない細胞が混在することがわかった。前年度までに見たように、遺伝子改変 T 細胞のエフェクター機能が減弱し、CAR-T 細胞において同改変を行うと、長期生存するものの、十分な抗腫瘍効果は得られないこともわかった。そこで、追加の遺伝子改変により長期生存能を維持しながらエフェクター機能だけを選択的に回復させる改変方法について、さらに検討を進める計画である。