

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16446

研究課題名（和文）グルタミン代謝抑制によるCD8+ T細胞の抗腫瘍活性増強法のヒトへの応用

研究課題名（英文）Application in humans of a method to enhance the antitumor activity of CD8+ T cells by suppressing glutamine metabolism.

研究代表者

名部 彰悟（Nabe, Shogo）

愛媛大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20795033

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は先行研究で、マウスの脾臓から分離したCD8+ T細胞をグルタミン代謝を抑制した環境で培養することで、抗原提示を受けた際のT細胞の疲弊を抑制し、悪性腫瘍に対する抗腫瘍活性の高いT細胞を培養する技術を確立した。本研究では、この手法をヒトの末梢血から分離したT細胞に応用する技術を開発することを試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性疾患に対する細胞免疫療法は近年著しい発展を遂げており、次々と新しい薬剤/技術が臨床応用されている。本研究の目指す技術は、細胞免疫療法における免疫細胞の抗腫瘍活性を高める手法であり、これまでの治療では免疫細胞が疲弊して十分な抗腫瘍効果を得られない症例が一定数存在したのを減らし、細胞免疫療法の奏効率を高めることができると期待できる。

研究成果の概要（英文）：In our previous study, we established a technique to culture CD8+ T cells isolated from mouse spleen in an environment in which glutamine metabolism is suppressed to prevent T cell exhaustion upon antigen presentation and to culture T cells with high antitumor activity against malignant tumors. In this study, we attempted to develop a technology to apply this technique to T cells isolated from human peripheral blood.

研究分野：血液内科

キーワード：CD8+ T cell Glutamine metabolism immunotherapy

1. 研究開始当初の背景

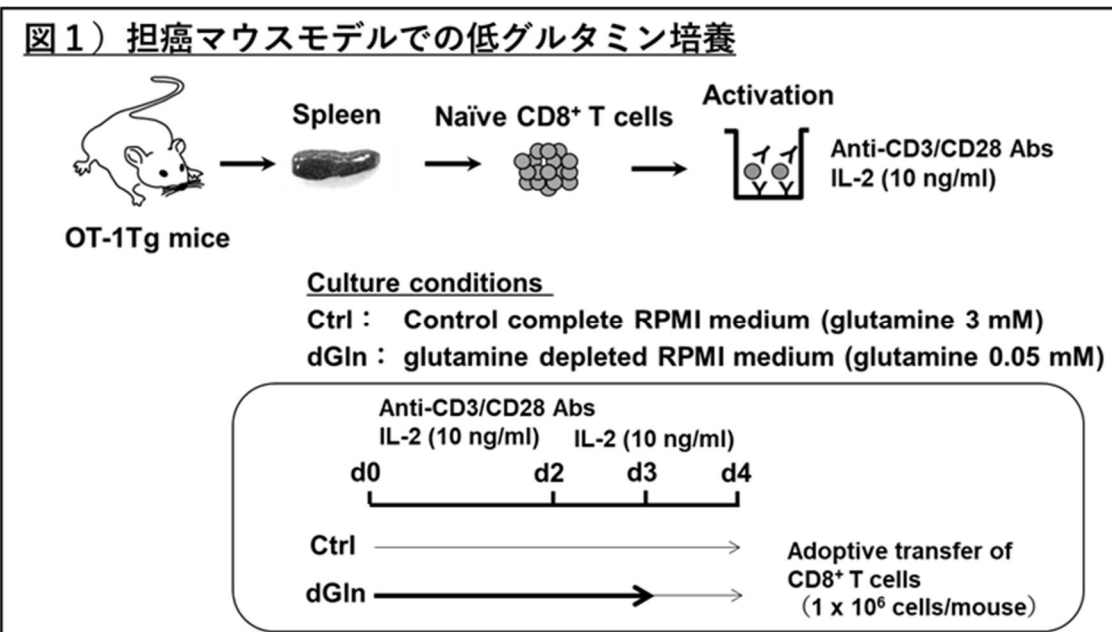
腫瘍特異的な T 細胞を *in vitro* で活性化培養し患者に移入する養子免疫療法は、従来の抗腫瘍薬では根治が困難な難治性悪性腫瘍を克服しうる治療法として近年注目されているが、患者に移入した T 細胞がメモリー T 細胞に分化せずに「疲弊」という機能不全に陥り、その活性を長期間維持できないことが治療成績を向上する妨げとなっている。我々は先行研究において、T 細胞の細胞内エネルギー代謝に着目し、グルタミン代謝抑制培養を行うことで、移入する CD8+ T 細胞の疲弊を抑止しメモリー T 細胞への分化を促せることを担癌マウスモデルにおいて明らかにしたが、ヒト T 細胞への応用はまだ試みておらず、患者から採取した少数の細胞からの増殖法や末梢血 T 細胞からの培養など技術的に未解決の問題が残っていた。

2. 研究の目的

本研究では、担癌マウスモデルにおいて確認されたグルタミン代謝抑制培養による CD8+ T 細胞の抗腫瘍活性の増強が、ヒト CD8+ T 細胞にも適応できることを確認し、そのための培養技術を開発することが目的であった。将来的には臨床応用し、養子免疫療法の治療成績の改善につなげることを目指した。

3. 研究の方法

ヒト末梢血から回収したナイーブ CD8+ T 細胞を、グルタミン代謝抑制培養によって活性化培養し、メモリー T 細胞への分化を誘導することを目指した。活性化培養は、培地中に抗 CD3/CD28 抗体と IL-2(10ng/ml)を添加することで行った。培養時間は4日間で、このうち最初の3日間を低グルタミン培地で培養して4日目は通常濃度のグルタミンを含む培地で行うことを基本とし、主にこの培養期間に関して様々な培養条件を試みた。先行研究におけるマウスの系(図1)では、このようにして作製された低グルタミン培養 CD8+ T 細胞は、通常培養された対照群と比較し、フローサイトメモリーにおいて CD44+CD62L+ のセントラルメモリー分画の比率が高く、メモリー T 細胞への分化が誘導されることが示されており、またこの低グルタミン培養 CD8+ T 細胞は、*in vitro* でも対照条件と比較して高い抗腫瘍活性を持つことが示されていた。先行研究のマウスモデルと異なる点は、マウスモデルにおいては脾臓から豊富なナイーブ CD8+ T 細胞を回収することができたが、ヒト末梢血からは(特に実臨床においては、度重なる抗腫瘍薬による治療を経て養子免疫療法を受ける患者はリンパ球の増殖能が著しく低下していると予想されるため)限られた数しかナイーブ T 細胞を回収できないという点が技術的課題であった。



4．研究成果

マウスで確立された培養方法をヒトの末梢血から回収した T 細胞に応用するために、様々な培養条件を試みたが、結果的に研究の最も重要な点である T 細胞の十分な数の培養を実現することが困難であった。対外的に発表できる研究成果は現時点で得られていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------