

研究報告書
令和2年度：A課題

令和4年 3月31日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 慶應義塾大学医学部

住所 東京都新宿区信濃町35

研究者氏名 竹馬 俊介

(研究課題)

免疫細胞によるがん認識を飛躍的に向上させる、TRIM28 阻害剤の開発

令和3年 3月17日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

[背景および目的]

活性化T細胞に発現する抑制性分子であるPD-1やCTLA-4を阻害することにより、がんを攻撃するTリンパ球（T細胞）による免疫を増強させ、多くの患者さんを救える事が示された。しかしながら現在のところ、PD-1抗体単剤の奏効率は20-30%にとどまり、この改善が求められている。抗PD-1療法は、T細胞が「異物」として認識するがん抗原が多いほど高い奏効率を示す。しかしながらがん細胞にこのような新規抗原を誘導する薬剤、あるいはがん抗原の発現自体を抑制してしまうような分子は報告されていない。

TRIM28は、細胞核において、ヒストンメチル化によってグローバルな遺伝子発現抑制を行う分子である。私たちは以前、T細胞特異的にTRIM28を欠損させたマウスを作成し、このマウスが多臓器にT細胞性炎症を伴う自己免疫疾患を発症する事を見出した。T細胞特異的TRIM28ノックアウトマウスには、本来T細胞には発現しない他組織の抗原が多く発現した。このことから、TRIM28の阻害によりT細胞によって認識され、免疫系を活性化しうる新規がん抗原を誘導できるのではないかと考えた。本研究では、この予備検討として、TRIM28欠損細胞に発現する新規抗原の探索と、免疫活性化における機能を明らかにしようと試みた。

[方法と結果]

TRIM28欠損による免疫系への影響

TRIM28の阻害により新規抗原が発現すると、T細胞に抗原として提示され、自己免疫反応を引き起こす可能性がある。これを予備的に検証するため、最も強力な抗原提示能を示す樹状細胞（DC）において、TRIM28を特異的に欠損するマウス（DCKO）を新規作成した。DCKOマウスは正常に発育し、自己免疫疾患などは発症しなかったが、試験管内で共培養したT細胞に強い抗原提示を行い、炎症性T細胞へ分化させる能力が高いことが分かった。脳抗原を免疫して誘導する実験的自己免疫性脳脊髄炎において、DCKOマウスは高い感受性と重い症状を示した。このことは、一般にTRIM28欠損樹状細胞は高いT細胞の活性化能を有する事を示す。

新規抗原の同定

RNAシーケンズ解析を行い、野生型では抑制されているがDCKO由来細胞で発現する新規抗原を見つけようと試みた。ゲノム解析により、TRIM28欠損細胞では、ゲノム上に存在する内在性レトロウイルス配列（endogenous retrovirus: ERV）が発現する事がわかった。NET MHCプログラムを用いて、T細胞を刺激するERVタンパクを予測、これに対する抗体を作成した所、TRIM28欠損細胞ではこのERV抗原が確かに発現し、免疫反応を誘導していることが明らかとなった。

TRIM28阻害薬の探索

TRIM28による遺伝子抑制には、TRIM28分子内のリン酸化状態が深くかわることが報告されている。キナーゼ阻害剤ライブラリを用いたスクリーニングにより、TRIM28のリン酸化を起こすと考えられる酵素を2種同定した。

[考察および展望]

エピゲノム因子であるTRIM28を阻害することによって、体細胞に新規抗原としてERVタンパクを誘導できることがわかった。TRIM28を高発現したがんでは生存率の低下が報告されているが、TRIM28により、免疫系に認識される抗原が抑制されている可能性があると考えられる。今後は、①TRIM28の機能的阻害剤を開発し、がん細胞にERV脱抑制を誘導することを試みる。②免疫細胞特異的TRIM28遺伝子欠損マウスモデルを用いて、がん免疫におけるTRIM28阻害の意義を検証すること、の2点を通じて、がん免疫を活性化させることを狙

った低分子阻害剤の開発へと発展させる。

[成果発表]

Chikuma S, Yamanaka S, Nakagawa S, Ueda MT, Hayabuchi H, Tokifuji Y, Kanayama M, Okamura T, Arase H, Yoshimura A TRIM28 expression on dendritic cells prevents excessive T cell priming by silencing endogenous retrovirus. *The journal of Immunology* 206 : 1528-1539, 2021

竹馬 俊介 「エピゲノム因子による、自己免疫寛容、がん免疫寛容の調節」 文科省先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会（琵琶湖ホテル、大津市およびオンラインにて、ハイブリッド開催） 2022年2月3日

竹馬 俊介 「T細胞寛容におけるクロマチン制御因子 TRIM28 の機能解析」 第30回京都T細胞会議 オンライン開催 2021年10月8日

[謝辞]

本研究の機会を与えて下さった御財団、および共同研究者に深く感謝申し上げます。