

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) IgSF分子群の網羅的スクリーニングによる新規免疫チェックポイント分子及びそのリガンドの同定
(英語) The exhaustive screening of the interactions between IgSF molecules to identify novel immune checkpoint receptors and ligands

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 癌・細胞増殖部門 助教 伊東剛
所属 役職 氏名： (英語) Takeshi Ito, Assistant Professor, Department of Cancer Biology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

実施期間： 平成28年 9月 1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) IgSF-Fc タンパク質ライブラリーを用いた新規免疫チェックポイント分子の同定
開発課題名： (英語) The screening of novel immune checkpoint molecules using an IgSF-Fc protein library

研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 癌・細胞増殖部門 助教 伊東剛
所属 役職 氏名： (英語) Takeshi Ito, Assistant Professor, Department of Cancer Biology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 腫瘍検体における新規免疫チェックポイント関連分子の発現検討
開発課題名： (英語) Immunohistochemical analysis of novel immune checkpoint molecules in cancer specimens

研究開発分担者 (日本語) 学校法人自治医科大学 医学部 病理学講座 准教授 松原大祐
所属 役職 氏名： (英語) Daisuke Matsubara, Associate Professor, Department of Integrative Pathology, Jichi Medical University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

免疫チェックポイント阻害剤は悪性黒色腫をはじめ様々ながんで大きな治療効果を上げているが、CTLA-4 系、PD-1 系以外の免疫チェックポイントの分子機構は未解明のものが多い。既知の免疫チェックポイント分子 (抑制性免疫補助受容体) は全て免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF; immunoglobulin superfamily) に属し、そのリガンドもほとんどが IgSF に含まれる。そこで、免疫チェックポイント分子及びそのリガンドのうち結合分子が未解明のものについて、IgSF タンパク質ライブラリーと網羅的な結合アッセイを行い、免疫チェックポイント分子とそのリガンドの全体像を明らかにすることを目的として研究を行った。

研究開発代表者の所有する IgSF 完全長 cDNA ライブラリーのうち、細胞表面分子をコードする遺伝子に関してその細胞外領域のみをクローニングして IgSF 細胞外 cDNA ライブラリーの作成を行い、IgSF 細胞外領域とヒト IgG の Fc 領域を融合させた IgSF-Fc タンパク質を生産するシステムを構築した。一方で、C57BL/6 マウスの脾臓よりリンパ球を取り出し、磁気ビーズを用いて T 細胞を分取し、抗 CD3 抗体を用いて活性化させ、細胞増殖及び IL-2 分泌を評価する系を確立した。さらに、Alpha テクノロジーを用いた IgSF 分子間相互作用の検出系を構築し、既知の免疫チェックポイント分子とそのリガンド分子の結合が検出されることを確認した。

英文

The immune checkpoint blockade is effective for various types of cancers including melanoma, however, the molecular mechanisms of the regulation of immune checkpoints except for CTLA-4 and PD-1 pathways remains unknown. All the known immune checkpoints and most of their ligands belong to the immunoglobulin superfamily (IgSF), therefore, we screened the binding partners of the orphan immune checkpoints and ligands from an IgSF protein library.

We generated a cDNA library of the extracellular domains of IgSFs localized on plasma membrane, and constructed a system for production of IgSF-Fc proteins, which consist of the extracellular domain of each IgSF with a C-terminal human IgG-Fc tag. Also, we constructed a system to evaluate cell growth and IL-2 secretion of the activated murine T cells purified by magnetic beads from splenic lymphocytes of C57BL/6 mice. In addition, we set up a detection system of extracellular interactions between IgSF molecules using Alpha technology and confirmed the interactions between the known immune checkpoint receptors and their ligands.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

肺がんにおける YAP1 欠如と神経内分泌分化について、ポスター、伊東剛, 松原大祐, 田中一大, 石川俊平, 後藤悌, 中野智之, 土橋洋, 中島淳, 遠藤俊輔, 深山正久, 関戸好孝, 仁木利郎, 村上善則, 第 2 回 AMED 若手研究者ワークショップ, 2016/11/29, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし