

医学奨励賞 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜概要＞

現 所 属	かずさ DNA 研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室
氏 名	遠藤 裕介
研究テーマ	脂質代謝-免疫システムを標的とした抗腫瘍戦略の基盤構築

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
（図表、写真等の貼付を含む）

【研究目的】

近年の研究から、がん微小環境における代謝と免疫応答の関連性が報告されている。しかし、数多く存在する代謝経路の中からどの経路・代謝物を標的とするのが最も効率よく抗腫瘍免疫活性を高めることができるのか？依然として画一的な答えは出ていない。こうした背景の下、我々は数ある代謝経路の中でも脂質代謝が T 細胞分化の重要ステップやがん細胞増殖を制御していることを見出している。そこで本申請研究では、脂質代謝を調節することで免疫システム制御を行い、T 細胞の抗腫瘍効果を高め、同時にがんの増殖を抑制する新たな抗腫瘍戦略の構築を目指し、研究を推進した（図 1）。

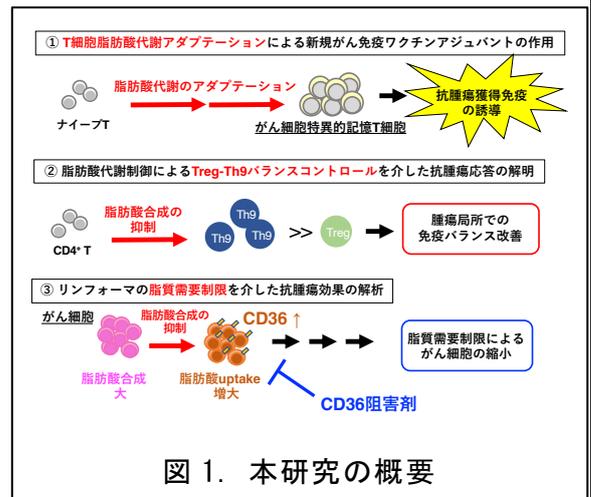


図 1. 本研究の概要

【研究手法・成果】

- ① T 細胞脂肪酸代謝アダプテーションによる新規がん免疫ワクチンアジュバントの作用
種々の腫瘍についてがん細胞特異的な記憶 T 細胞の脂肪酸代謝アダプテーションに加え、PD-1 抗体を同時投与したところ、コントロール記憶 T 細胞 + PD-1 抗体では全く腫瘍の縮小が認められなかったが、脂肪酸代謝アダプテーション記憶 T 細胞 + PD-1 抗体の群では著しい腫瘍の縮小が観察された。また、移入細胞数を 1/10 にして PD-1 抗体との併用について評価をしたところ、1/10 の移入細胞では脂肪酸代謝アダプテーションのみでは腫瘍の縮小は認められなかったが、PD-1 抗体との併用では著明な腫瘍の縮小を認めた。
- ② 脂質代謝制御による Treg-Th9 リプログラミングを介した抗腫瘍応答の解明
脂質代謝調節によりがん微小環境の Treg/Th9 バランスをコントロール、および抗腫瘍効果を誘導できるか脂肪酸合成の律速酵素である ACC1 阻害薬を用いて検証した。ACC1 阻害群では、B16 や MC38 などの腫瘍に対して大幅な腫瘍の縮小を認めた。また、その際 TIL について解析を行ったところ、腫瘍環境における Th9/Treg バランスの改善および CD8 T 細胞の増強を認めた。
- ③ リンフォーマの脂質需要制限を介した抗腫瘍作用の検討
T 細胞リンフォーマ (EL4 細胞株) の脂肪酸合成を抑制すると環境脂肪酸のとりこみが大幅に上昇する知見を見出している。脂肪酸合成を抑制した EL4 について RNA-seq/プロテオーム解析のマルチオミクス解析をおこなったところ、脂肪酸トランスポーター CD36 の 100 倍近くの増強が認められた。また、*in vitro* 解析にて、脂肪酸合成と CD36 の阻害剤の併用投与を行ったところ、著しい細胞減少およびアポトーシスの亢進が認められた。さらに、マウス腫瘍モデルを用いた脂肪酸合成阻害・CD36 阻害剤の併用投与により EL4 腫瘍の大幅な縮小が認められた。

医学奨励賞 2022 –がん領域–

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	かずさ DNA 研究所 先端研究開発部 オミックス医科学研究室
氏 名	遠藤 裕介
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Nakajima T., Kanno T., Ueda Y., Miyako K., Endo T., Yokoyama S., Asou K. H., Yamada K., Ikeda K., Togashi Y., and <u>Endo Y.</u> *. Fatty acid metabolism constrains Th9 cell differentiation and anti-tumor immunity via modulation of retinoic acid receptor signaling. <i>Cellular and molecular immunology</i> (2024) (11):1266-1281 (*Corresponding author)
2	Kanno T., Miyako K., and Endo Y. Lipid metabolism: a central modulator of ROR γ t-mediated Th17 cell differentiation. <i>Int. Immunol.</i> (2024) dxae031.
3	Kanno T., Konno R., Sato M., Kurabayashi A., Miyako K., Nakajima T., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou K. H., Ohzeki J., Hasegawa Y., Ikeda K., Kawashima Y., Ohara O., and <u>Endo Y.</u> *. The integration of metabolic and proteomic data uncovers an augmentation of the sphingolipid biosynthesis pathway during T-cell differentiation. <i>Communications biology</i> (2024) 7(1):622 (*Corresponding author)
4	Ishikawa M., Konno R., Nakajima D., <u>Endo Y.</u> , Ohara O., and Kawashima Y. Dataset for proteome analysis of K562 cell tryptic peptides dissolved by solutions with 12 surfactants. <i>Journal of Proteome Data and Methods</i> . ISSN:2434-6454
5	Konno R., Ishikawa M., Nakajima D., <u>Endo Y.</u> , Ohara O., and Kawashima Y. Universal pretreatment development for low-input proteomics using laury maltose Neopentyl Glycerol. <i>Molecular & cellular proteomics</i> (2024) 23(4):100745
6	Kamii Y., Hayashizaki K., Kannno T., Chiba A., Ikegami T., Saito M, Yukihiro Akeda Y, Ohteki Y, Kubo M, Yoshida K, Kawakami K, Oishi K, Araya J, Kuwano K, Kronenberg M., <u>Endo Y.</u> , and Kinjo Y. IL-27 regulates the differentiation of follicular helper NKT cells via metabolic adaptation of mitochondria. <i>PNAS</i> (2024) 121(9):e2313964121.
7	Kanno T., Miyako K., Endo T., Yokoyama S., Asou K. H., Yamada K., Ohara O., Nakayama T., Kimura Y. M. and <u>Endo Y.</u> *. ACC1-mediated fatty acid biosynthesis intrinsically controls thymic iNKT cell development. <i>Int. Immunol.</i> (2024) 36(3):129-139 (*Corresponding author)
8	Sawada D., Kato H., Kaneko H., Kinoshita D., Funayama S., Minamizuka T., Takasaki A., Igarashi K., Koshizaka M., Watanabe T. A., Nakamura R., Aono K., Yamaguchi A., Teramoto N., Maeda Y., Ohno T., Hayashi A., Ide K., Ide S., Shoji M., Kitamoto T., <u>Endo Y.</u> , Ogata H., Kubota Y.,
9	<u>Endo Y.</u> *, Kanno T., Nakajima T., Ikeda K., Taketomi Y., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou K. H., Miyako K., Hasegawa Y., Kawashima Y., Ohara O., Murakami M., and Nakayama T. 1-Oleoyl-lysophosphatidylethanolamine stimulates ROR γ t activity in Th17 cells. <i>Sci. Immunol.</i> 8 (86):eadd4346. (2023) (*Corresponding author)
10	Konno R., Kanno T., Ohara O., <u>Endo Y.</u> , and Kawashima Y. Dataset for proteogenomic signature analysis of differentiation of CD4+ T cell subsets. <i>J. Proteome Data and Methods</i> (2023). 5, 10-

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024 年 12 月	JSI meeting 2024 Symposium, Yusuke Endo, The novel function of lipid synthetic flux on ROR γ t-mediated Th17 cell
2	2024 年 11 月	第 48 回日本分子生物学会シンポジウム、遠藤裕介、脂質代謝によるロバストな適応性免疫応答の制御
3	2024 年 11 月	第 97 回日本生化学会シンポジウム、遠藤裕介、The novel function of lipid synthetic flux on Th17 cell differentiation and pathogenicity
4	2024 年 10 月	FIMSA2024、Endo Yusuke、The novel function of lipid synthetic flux on Th17 cell differentiation and pathogenicity
5	2024 年 10 月	第 52 回日本臨床免疫学会、遠藤裕介、脂質代謝による Th17 疾患の病態制御
6	2024 年 6 月	第 117 回膠原病研究会、遠藤裕介、病原性 Th2 細胞による気管支喘息の病態制御と新たな治療可能性
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中 (in revision)	Miyako K, Kanno T, Endo T, Yoshida S, Iwao Y, Nakano K, Ito A, Yokoyama S, Asou HK, Yamada K, Kimura T, Nakayama M, Ohara O and Endo Y. The ROR γ t ligand-binding domain controls the pathogenicity of IL-17A-producing cells differently in autoimmune diseases of the skin and central nervous system. <i>Nat Commun.</i>
2		
3		
4		
5		
6		