

**研究助成 2020 –がん領域–**
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	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
<b>氏 名</b>	遠藤 裕介
<b>研究テーマ</b>	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広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
(図表、写真などの貼付を含む)

**【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のどの経路・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)。

**【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**

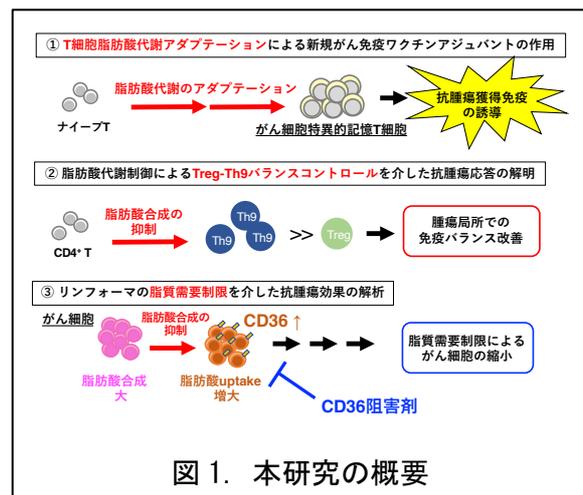
A20-OVA および B16-OVA についてがん細胞特異的な記憶 T 細胞の脂肪酸代謝アダプテーションに加え、PD-1 抗体を同時投与したところ、コントロール記憶 T 細胞 + PD-1 抗体では全く腫瘍の縮小が認められなかったが、脂肪酸代謝アダプテーション記憶 T 細胞 + PD-1 抗体の群では著しい腫瘍の縮小が観察された。また、移入細胞数を 1/10 にして PD-1 抗体との併用について評価をしたところ、1/10 の移入細胞では脂肪酸代謝アダプテーションのみでは腫瘍の縮小は認められなかったが、PD-1 抗体との併用では著明な腫瘍の縮小を認めた。

**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。


**図 1. 本研究の概要**

## 研究助成 2020 –がん領域–

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

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

## 1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 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。  
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Koizumi M., Kama Y., Hirano K., <u>Endo Y.</u> , Tanaka T., Hozumi K., and Hosokawa H. Transcription factor Zbtb1 interacts with bridging factor Lmo2 and maintains the T-lineage differentiation capacity of lymphoid progenitor cells. <i>J. Biol. Chem.</i> in press
2	Kanno T., Miyako K., Nakajima T., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou HK., Ohara O., Nakayama T., and <u>Endo Y.*</u> SCD2-mediated cooperative activation of IRF3-IRF9 regulatory circuit controls type I interferon transcriptome in CD4 <sup>+</sup> T cells. <i>Frontiers in Immunol.</i> :13:904875 (2022) (*Corresponding author)
3	<u>Endo Y.*</u> , Kanno T., and Nakajima T. Fatty acid metabolism in T cell function and differentiation. <i>International Immunology</i> , 10.1093/intimm/dxac025. (2022) (*Corresponding author)
4	Nakajima T., Kanno T., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou HK., Damon J. T., Ohara O., Nakayama T., and <u>Endo Y.*</u> ACC1-expressing pathogenic T helper 2 cell populations facilitate lung and skin inflammation. <i>J. Exp. Med.</i> 218 (12):e20210639 (2021) (*Corresponding author)
5	Kanno T., Nakajima T., Kawashima Y., Yokoyama S., Asou HK., Sasamoto S., Hayashizaki K., Kinjo Y., Ohara O., Nakayama T., and <u>Endo Y.*</u> Acsbg1 dependent mitochondrial fitness is a metabolic checkpoint for tissue T <sub>reg</sub> cell homeostasis. <i>Cell Rep.</i> 37(6):109921 (2021) (*Corresponding author)
6	Hirano K., Hosokawa H., Koizumi M., <u>Endo Y.</u> , Yahata T., and Hozumi K. LMO2 is essential to maintain the ability of progenitors to differentiate into T-cell lineage in mice. <i>eLife</i> . 10:e68227 (2021).
7	Kanno T., Nakajima T., Yokoyama S., Asou HK., Sasamoto S., Kamii Y., Hayashizaki K., Ouchi Y., Onodera T., Takahashi Y., Ikeda K., Hasegawa Y., Kinjo Y., Ohara O., Nakayama T., and <u>Endo Y.*</u> Scd2-mediated monounsaturated fatty acid metabolism regulates cGAS-STING-dependent type I IFN in CD4 <sup>+</sup> T cells.
8	Nakamura R., Nakajima D., Sato H., <u>Endo Y.</u> , Ohara O., and Kawashima Y., A simple method for In-depth proteome analysis of mammalian cell culture conditioned media containing fetal bovine serum. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 22 (5): 2565 (2021).
9	Nakayama Y., Fujiu K., Yuki R., Oishi Y., Suimye M., Morioka M., Isagawa T., Matsuda J., Oshima T., Matsubara T., Sugita J., Kudo F., Kaneda A., <u>Endo Y.</u> , Nakayama T., Nagai R., Komuro I., Manabe I. A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by macrophages through fatty acid oxidation activation. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 117(25):14365-14375 (2020).

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年11月	2022年度日本生化学会学術集会、 <u>遠藤裕介</u> 、脂質代謝を起点とした Th17 pathology の解明と創薬モダリティの挑戦
2	2022年11月	Bioactive Lipids 2022, <u>Yusuke Endo</u> , Lipid metabolism in Th17 cell function
3	2022年6月	2022年度日本生化学会関東支部例会、 <u>遠藤裕介</u> 、脂質代謝を起点とした Th17 pathology の解明と創薬モダリティの挑戦
4	2022年2月	第56会糖尿病学の進歩、 <u>遠藤裕介</u> 、Th17細胞、脂質代謝および肥満関連病態
5	2021年12月	JSI meeting 2021, <u>Yusuke Endo</u> , Fatty acid metabolism directs cell fate decision during the generation of memory CD4 <sup>+</sup> T cells
6	2021年11月	第94会日本生化学会学術集会、 <u>遠藤裕介</u> 、細胞内脂質の低下を感知して抗ウイルス応答を発揮するT細胞特有の metabolic regulome の同定
7	2021年11月	FIMSA2021, <u>Yusuke Endo</u> , Fatty acid metabolism directs cell fate decision during the generation of memory CD4 <sup>+</sup> T cells
8	2021年9月	動脈硬化 Update 2021、 <u>遠藤裕介</u> 、代謝で免疫を制御する：T細胞の機能分化を司る脂質イムノメタボリズムの分子作用点
9	2021年2月	第7回 JFAS、 <u>遠藤裕介</u> 、T細胞の機能分化を司る脂質イムノメタボリズムの分子作用点解明
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中 (in revision)	<u>Endo Y*</u> , Kanno T., Nakajima T., Ikeda K., Taketomi Y., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou HK., Miyako K., Hasegawa Y., Kawashima Y., Ohara O., Murakami M., and Nakayama T. 1-Oleoyl-lysophosphatidylethanolamine is an essential modulator of ROR $\gamma$ t activity in Th17 cells. <i>Science Immunol. in revision</i> (*Corresponding author)
2	投稿中 (under review)	Nakajima T., Kanno T., Ohzeki J., Ikeda K., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou HK., Miyako K., Ohara O., Nakayama T. and <u>Endo Y*</u> . Fatty acid metabolism controls Th9 cell-mediated anti-tumor activity via the modulation of RAR activity. <i>Nat. Commun., under review</i> (*Corresponding author)

3	投稿中 (in revision)	Kageyama T., Iwamoto T., Yokota M., Iwata A., Suto A., Suzuki K., Ziegler SF., and Nakajima H. Epithelial cell-derived cytokine TSLP modulates metabolic program of regulatory T cells by enhancing fatty acid uptake to suppress the intestinal inflammation. <i>Cell Immunol.</i> , in revision
4	投稿中 (in revision)	Kanno T., Konno R., Miyako K, Nakajima T., Yokoyama S., Sasamoto S., Asou HK., Ohzeki J., Kawashima Y., Hasegawa Y., Ohara O., and <u>Endo Y</u> *. Characterization of proteogenomic signatures of differentiation of CD4 <sup>+</sup> T cell subsets. <i>DNA Res.</i> in revision (*Corresponding author)