

NEBION 解析事例：がん免疫療法の新規標的遺伝子の探索

GENEVESTIGATOR は遺伝子発現データベースのオンライン解析ツールです。公共データベースに登録されたマイクロアレイや次世代シーケンサーの膨大な遺伝子発現データをキュレートすることで、様々な研究者により登録された大量の実験結果を統合して解析可能にします。また、GENEVESTIGATOR は使いやすいインターフェースと高速な検索エンジンを搭載しているため、研究者が標的遺伝子の探索などの遺伝子発現解析を行う際に、注目する遺伝子の同定や発現変動遺伝子の優先順位付けなどを簡単かつ正確に行うことができます。今回は、マウスがん細胞の遺伝子発現データを使ったがん免疫療法の新規標的遺伝子の探索事例を紹介します。

はじめに

がん細胞は抑制性の免疫チェックポイントシグナルを利用することで免疫応答から逃れる機構を持っています。免疫チェックポイントシグナル制御に重要である PD-1 (Programmed cell death 1) はがん免疫療法の標的遺伝子ですが、すべての患者やがん種で PD-1 を標的とした医薬品の治療効果が得られるわけではありません。そのため、より治療効果の高いがん免疫療法の開発のために、新規標的遺伝子の探索が行われています。

GENEVESTIGATOR では目的に合わせて複数の解析ツールを利用できます。例えば注目する遺伝子が発現している実験条件を調べたい場合には CONDITION SEARCH TOOLS を、注目する遺伝子の発現パターンから共発現をする遺伝子やよく似た発現パターンの実験条件を調べたい場合には SIMILARITY SEARCH TOOLS を使います。

PD-1 の遺伝子発現

GENEVESTIGATOR を起動して解析対象のデータベースとして mRNA-Seq Gene Level Mus Musculus を選択します。CONDITION SEARCH TOOLS の Anatomy ツールを選択して、PD-1 の発現が高いマウスの組織/細胞を検索します。

PD-1 は、がん組織由来の T 細胞、脾臓中の T 細胞、腫瘍排出リンパ節から単離した T 細胞などの免疫系細胞で高い発現がみられます(図1)。また、Perturbations ツールを使ってどんな疾患や刺激によって PD-1 の発現が変動するか確認したところ、PD-1 は肝細胞癌、神経膠腫、T 細胞の活性化などで発現が上昇していました。

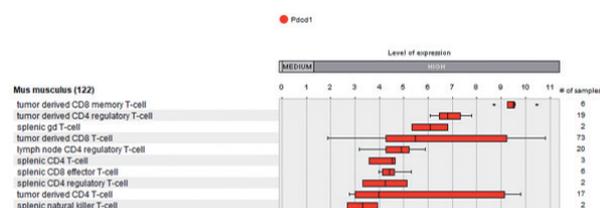


図1. PD-1の発現が高い細胞

PD-1 と共発現する遺伝子

SIMILARITY SEARCH TOOLS の Co-Expression ツールを選択して、腫瘍浸潤免疫細胞を含む遺伝子発現データに対して PD-1 の発現パターンと相関が高い 50 種の遺伝子を検索します(図2)。その結果、LAG-3、Tigit、Litaf、Tnfrsf9 などの既知の免疫チェックポイント関連遺伝子が見つかりました。この結果は今回の解析手法の妥当性を示しています。また、がん免疫療法の標的となる新規

候補遺伝子も得られました。

図2の赤で囲んだ6つの遺伝子は、サイトカイン産生調節やアポトーシスに関連しています。黄色で囲んだ11個の遺伝子の多くは細胞膜タンパク質です。青で囲んだ遺伝子は顆粒球の走化性に関連する遺伝子を多く含みます。

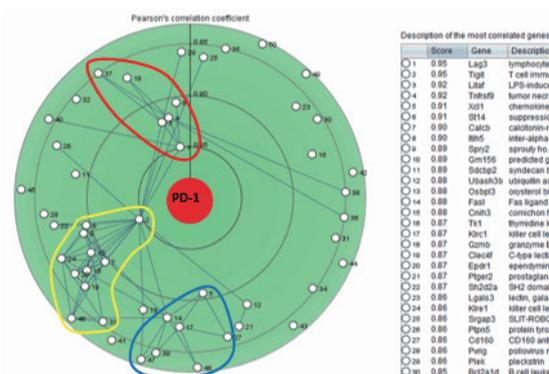


図2. PD-1と発現パターンが類似した遺伝子

細胞ごとの発現パターン

PD-1 と発現パターンが類似している遺伝子の発現パターンを T 細胞の種類ごとに調べるため、SIMILARITY SEARCH TOOLS の Hierarchical Clustering ツールを利用します。

Litaf、Lgals3、Mgst1 はさまざまな種類の T 細胞である程度均一の発現を示すのに対して、Cnih3、Tnfrsf4 は特定の種類の細胞に限定して発現しています(図3)。青い線で囲まれた遺伝子は、PD-1 と細胞の種類ごとの発現パターンが一致しないことがわかります。

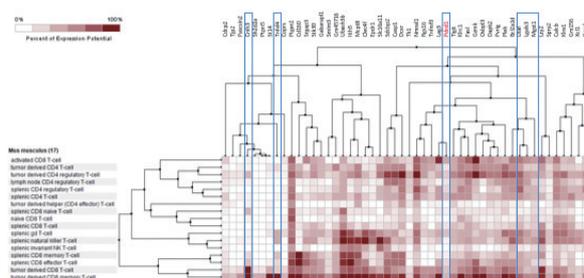


図3. PD-1と共発現する遺伝子のT細胞での発現パターン

ご評価

GENEVESTIGATOR は、無償トライアルにより 30 日間ご評価いただけます。遺伝子発現解析をされている方はぜひ GENEVESTIGATOR をお試しください。トライアルをご希望の方は弊社ウェブサイトよりお問い合わせ下さい。