


# 異分野融合研究セミナー・腫瘍分子生物学セミナー

## 核酸認識経路の制御に基づく新規がん免疫療法の開発

(公財) がん研究会がん研究所 北嶋俊輔

令和4年3月10日(木) 17時~18時 (オンライン開催)



KRAS 遺伝子変異は、非小細胞肺癌 (NSCLC) において頻繁に観察される Driver Mutation ですが、変異型 KRAS 自身を標的とした有効な分子標的薬は現在のところまだ承認には至っていません。一方で、KRAS 変異型 NSCLC は、免疫チェックポイント阻害薬の奏効と正に相関する遺伝子変異数が比較的多いことから、PD-1 阻害薬を用いた臨床試験が近年実施されてきました。その結果、KRAS 変異型 NSCLC 患者の 1/3 を占めるサブクラスの1つである KRAS:STK11/LKB1 変異 (KL) 型 NSCLC がその他のサブクラスと比較して、免疫原性が低く、PD-1 阻害薬に対して治療抵抗性を示すことが報告されました。しかし、その分子機構はいまだ明らかになっていません。これまでに私達は、細胞株や臨床検体を用いた遺伝子発現解析等を通じて、KL 型 NSCLC において、細胞質内二本鎖 DNA センサーである STING の発現が、プロモーター領域の DNA メチル化を介して LKB1 変異依存的に抑制されていることを明らかにしました。さらに、STING 経路の不活性化に伴い、腫瘍細胞の抗原提示能や腫瘍領域内への細胞傷害性 T 細胞の浸潤度が減少することから、KL 型 NSCLC における STING の発現抑制が、KL 型 NSCLC の免疫原性低下に直接寄与することが示唆されました。

これらの研究成果から、KL 型 NSCLC を含む STING 経路が抑制され免疫チェックポイント阻害薬に対して治療抵抗性を示すがん種において、核酸認識経路の再活性化が治療戦略として有効であると考えました。そこで、KL 型 NSCLC をモデルとして、すでに臨床で使用されている、あるいは臨床試験が実施されている薬剤を中心にスクリーニングを行いました。その結果、KL 型 NSCLC に対して効率的に STING 経路、さらにその他の核酸認識経路を活性化する薬剤を複数見出しました。本発表では、既存薬剤による核酸認識経路の制御とその分子機序の解明、さらにそれに基づく新規がん免疫療法開発の可能性について、私たちの最新の知見を紹介させていただきます。


1. Kitajima et al. *Cancer Cell* 2018
2. Kitajima et al. *Cancer Discovery* 2019
3. Campisi and Kitajima et al. *Frontiers in immunology* 2020
4. Kitajima et al. *Cancer Cell* in revision



<https://us06web.zoom.us/j/81784027562?pwd=Y0lGT3ZFZ2hGb3Q4TOVqMkFpc0kxUT09>

ミーティングID: 817 8402 7562

パスコード: efF2f5



主催：新学術創成研究機構 高橋智聡、井上啓、後藤典子、三代憲司、竹内康人  
問い合わせ：がん進展制御研究所 腫瘍分子生物学研究分野 高橋智聡 (6750)