

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15541

研究課題名(和文)ミトコンドリアDNAをターゲットとした免疫原性を高める新たな治療戦略

研究課題名(英文)Targeting mitochondrial DNA to enhance STING-mediated immunogenicity in cancer therapy

研究代表者

田中 広祐 (Tanaka, Kosuke)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・主任研究員

研究者番号：50894119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：免疫チェックポイント阻害薬は長期奏功率が10-20%で認められ、多がん種において新たな標準治療として確立している。一方で免疫原性の低いがんでは効果が乏しい。免疫原性が低いとされるEGFR変異型肺癌において「EGFR+カスパーゼ阻害薬」の併用治療がミトコンドリアストレスを誘導し、免疫原性を高めることを本研究で明らかにした。その効果はミトコンドリアDNA(mtDNA)を起点としたcGAS-STING経路の活性に依存する。さらに同種同系マウスモデルにおいて同併用治療が免疫学的な治療効果を示した。以上よりmtDNAダイナミクスをターゲットとし免疫原性を高める新たながん免疫複合療法の有効性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は個体の持つ本来のがん免疫を活性化することで効果を発揮するが、多くの症例において耐性を示す。がん細胞内の免疫応答を刺激することによりICIが効きにくい腫瘍(Cold Tumor)を効きやすい腫瘍(Hot Tumor)に転換できることが分かっており、「Cold to Hot Tumor」を狙った様々な免疫複合療法が現在試みられている。本研究では分子標的薬でミトコンドリアストレスを誘導することにより免疫原性を高められることが分かり、mtDNAダイナミクスをターゲットとした「Cold to Hot Tumor」を促す新たながん免疫複合療法の治療応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The development of immunotherapy, particularly targeting immune checkpoint inhibitors (ICIs), has revolutionized the treatment of various cancers by leveraging the inherent immune response of the patient. Despite the clinical efficacy demonstrated by ICIs as monotherapy in 10-30% of patients, a considerable proportion exhibit intrinsic resistance to these agents. This study revealed that combined inhibitors of EGFR and caspase promote mitochondrial stress, thereby enhancing immunogenicity in EGFR-mutant lung cancer. This efficacy is dependent on the activation of mtDNA-cGAS-STING signaling. Furthermore, this combination elicited immunological response in syngeneic mouse lung tumors harboring Egfr mutation. Together, targeting mtDNA dynamics through co-inhibition of EGFR and caspase represents a promising therapeutic strategy for converting 'cold to hot tumor' in EGFR-mutant lung cancer.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：ミトコンドリアDNA EGFR阻害薬 EGFR遺伝子変異 cGAS-STING がん免疫療法 自然免疫応答 Cold to Hot Tumor

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬は従来の抗がん剤とは異なり長期奏効率が 10-20% で認められ、多がん種において新たな標準治療として確立しつつある。一方で免疫原性の低いがんでは効果が乏しく、既存の治療の組み合わせでいかに免疫原性を高めるかが重要な課題となる。研究代表者は分子標的治療薬によるミトコンドリアを起点とした細胞死のメカニズムに着目し、免疫抑制性の細胞死 (アポトーシス) を抑えることで免疫原性を高める治療戦略を考えた。

2. 研究の目的

本研究では分子標的薬がミトコンドリアストレスを起点とした自然免疫応答を惹起する現象に着目し、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果をより高める治療開発を目的とする。予備実験などの結果から「分子標的薬によるアポトーシス (低免疫原性の細胞死) と同時にカスパーゼ経路を阻害することで高免疫原性の細胞死を誘導できるのではないか」と仮説し検証を進めた。

3. 研究の方法

上記の仮説を検証するため、以下の項目ごとに本研究を実施した。

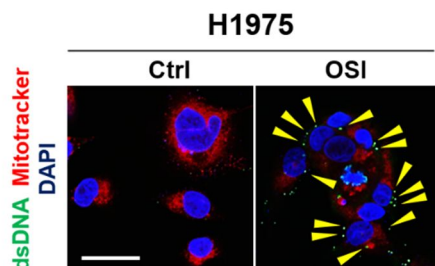
- (1) EGFR 遺伝子変異肺がん細胞 H1975 を用いた in vitro 実験
- (2) EGFR+カスパーゼ阻害によるがん細胞内免疫応答の評価
- (3) Egfr 変異型マウス腫瘍を用いた同種同系マウスでの薬効試験

・ in vitro 実験ではウェスタンブロット、qRT-PCR アッセイ、免疫蛍光染色などで解析した。
 ・ Egfr 変異型マウス腫瘍は岡山大学呼吸器内科のご厚意で提供していただき、C57BL/6 マウスへの皮下注で腫瘍形成し薬効試験を実施した。腫瘍内の免疫細胞は FACS による解析を行った。

4. 研究成果

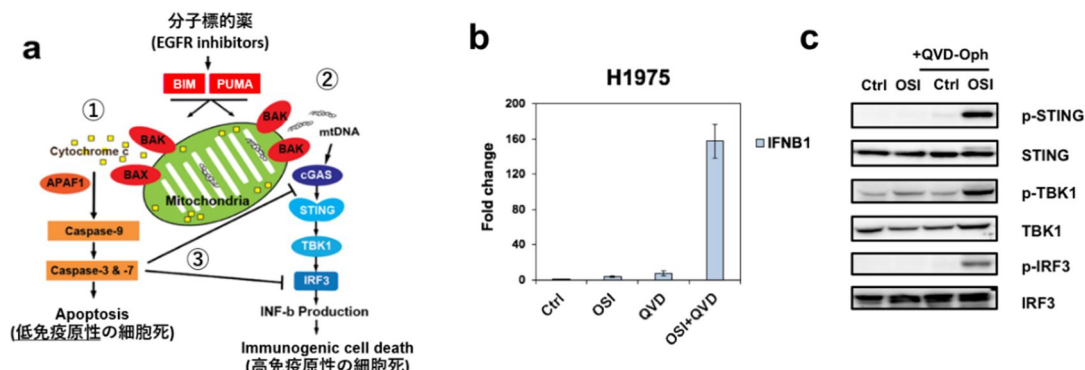
(1) EGFR 阻害薬による「mtDNA の細胞質への漏出」

EGFR 遺伝子変異肺がん細胞 H1975 において、分子標的薬で EGFR 阻害薬 (オシメルチニブ: OSI) を投与するとカスパーゼ経路の活性によるアポトーシスの誘導と同時に、cGAS-STING 経路の活性化の原因となるミトコンドリア DNA (mtDNA) の漏出が起ることを見出した (下図: 黄色矢頭: 細胞質内の二本鎖 DNA)。



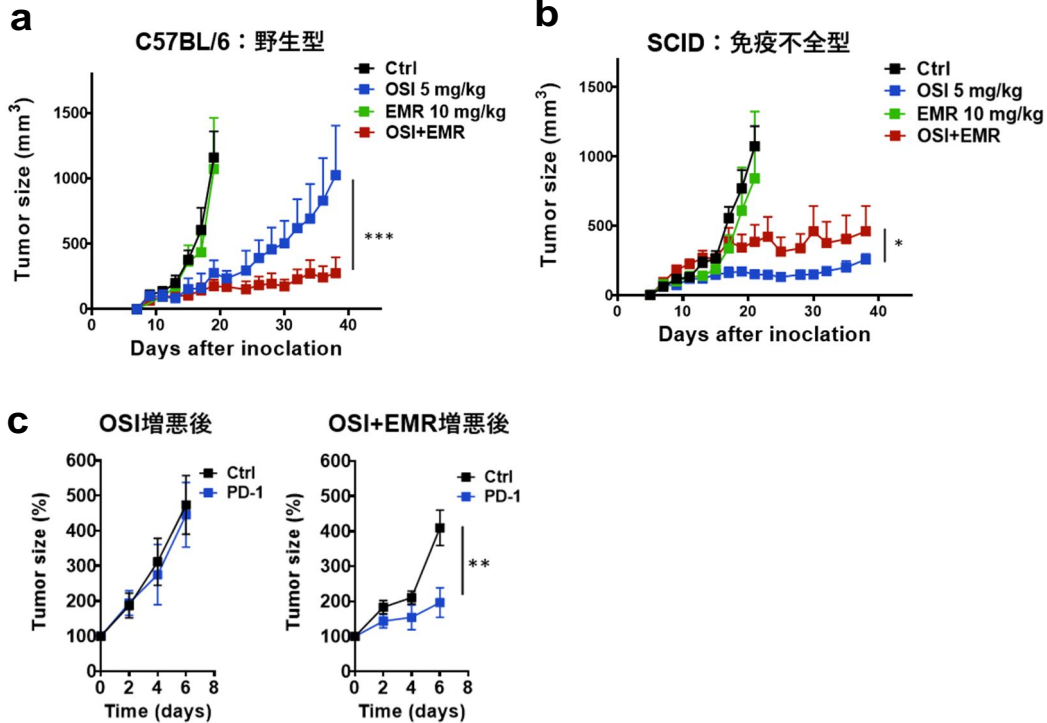
(2) 「EGFR+カスパーゼ阻害薬」併用治療による cGAS-STING 経路の活性化

アポトーシスは免疫抑制性の細胞死として知られており、カスパーゼ経路が cGAS-STING 経路を抑制する。そこで我々は分子標的薬によるアポトーシスと同時にカスパーゼ経路を阻害することで、免疫原性を高めることが可能ではないかと考えた (下図 a)。実際に EGFR 遺伝子変異肺がん細胞において EGFR 阻害薬 (オシメルチニブ) にカスパーゼ阻害薬を加えることで cGAS-STING を介した I 型インターフェロン応答の著明な上昇が認められた (下図 b, c)。エチジウムブロマイド暴露で mtDNA を消失させた Rho⁰ 細胞ではコンビネーション治療による cGAS-STING の活性化が解除された。



(3) 同種同系マウスモデルにおける「EGFR+カスパーゼ阻害薬」の免疫学的効果

Egfr 変異型のマウス皮下腫瘍 (C57BL/6 野生型) に対してオシメルチニブとカスパーゼ阻害薬による併用効果が認められた (下図 a)。一方、SCID (免疫不全) マウスにおいてはオシメルチニブ単独の効果は認められたものの併用効果は示さなかった (下図 b)。さらに併用治療群で増悪後で PD-1 抗体が効果を示すことが明らかになった (下図 c)。FCM による TIL 解析で併用治療群での CD8 陽性 T 細胞の細胞数および PD-1 の発現上昇が見られた。



以上より mtDNA ダイナミクスをターゲットとした新たながん免疫複合療法の可能性が前臨床モデルで示された。臨床応用を目指した治療開発を続けていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 KOSUKE TANAKA
2. 発表標題 cGAS-STING signaling as a potential biomarker for IO therapies in lung cancer
3. 学会等名 World Conference on Lung Cancer（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田中広祐 ほか	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー	5. 総ページ数 152
3. 書名 がん分子標的治療 Vol.20 No.1	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------