

研究報告書
平成30年度：A課題

2020年3月31日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 東北大学 大学院生命科学研究科

住 所 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

研究者氏名 向井 康治朗



(研究課題)

STING が惹起する自然免疫応答の収束分子機構の解明

平成31年4月1日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

研究課題名：STING が惹起する自然免疫応答の収束機構の解明

<目的>

近年、PD-1 や CTLA4 といった免疫抑制分子に対する阻害抗体 (免疫チェックポイント阻害剤) を投与することで宿主の免疫系を活性化し、がん細胞を攻撃/駆逐する腫瘍免疫療法が特定のがんで著効を示し、注目を集めている。腫瘍免疫において、CD8 陽性 T 細胞は樹状細胞による抗原提示を受けることで活性化するが、このステップに先立って樹状細胞が予めがん細胞由来の DNA の刺激を受ける必要があることが明らかとなっている (Woo et al., *Immunity* 2014)。がん細胞由来の DNA は樹状細胞内の自然免疫応答分子 STING を介して I 型インターフェロン (IFN) 産生を促すが、細胞内における STING 経路の活性制御機構に関しては不明な点が多く残されている。

申請者は STING の活性化に、STING の細胞内輸送が必須であることを見出し、その活性化の実体がゴルジ体で起きる STING のパルミトイル化であることを発見した (Mukai et al., *Nat Commun* 2016; Ogawa and Mukai et al., *BBRC* 2018; Hansen et al., *PNAS* 2018)。さらに最近、活性化後の STING が局在を変化させることで、下流シグナルを収束させている可能性を見出している。本研究では、ゲノムワイドスクリーニングや超解像度ライブイメージングを駆使し、STING のオルガネラ局在変化による活性制御の分子機構を明らかにすることで、腫瘍免疫療法における新規創薬標的分子の同定を目指した。

<方法>

ゴルジ体を通じた後の STING の動態を捉えるために、STING 欠損マウス胎児線維芽細胞に、EGFP-STING を安定発現する細胞を樹立し、各オルガネラマーカータンパク質とともに超解像度ライブイメージングを行った。

また、DNA 刺激依存的な EGFP-STING の局在変化を指標にしたゲノムワイドスクリーニングを行い、STING の局在変化に必要な遺伝子を同定した。

<結果・考察>

EGFP-STING 及び Lamp1-mScarletI のライブイメージングを 1 sec/frame、xy 解像度 120 nm で行ったところ、STING が最終的にリソソームへ到達する様子を観察することができた。また、STING の局在変化を指標にしたゲノムワイドスクリーニングにより、ゴルジ体より先のオルガネラに以降するために必要な遺伝子を 30 同定した。これらの遺伝子の機能を阻害することで STING の下流シグナルの活性化が持続するものは、腫瘍免疫療法における新規創薬標的分子として有力な候補となる可能性があると考えられた。