

研究報告書  
令和2年度：A課題

令和4年 4月 18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 公益財団法人 がん研究会 がん研究所

住 所 東京都江東区有明 3-8-31

研究者氏名 北嶋 俊輔

(研究課題)

葉酸代謝経路による抗腫瘍免疫応答制御機構の解明および新規治療法の開発

令和3年3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。

<研究目的>

*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ドライバー変異であり、これまでに研究代表者は、*KRAS* 変異型非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の 1/3 を占めるサブクラスの1つである *KRAS*;*LKB1* 変異 (KL) 型 NSCLC において、細胞質内二本鎖 (ds)DNA センサーである STING の発現が抑制されていることを明らかにした。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、*LKB1* 変異による STING の発現抑制が、KL 型 NSCLC の免疫原性低下および PD-1 阻害薬に対する治療抵抗性に寄与することを明らかにした。これらの研究背景から、KL 型 NSCLC において STING 経路の再活性化が、免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性を克服するための治療戦略として有効であると考えた。

#### <研究方法>

研究代表者がこれまでに KL 型 NSCLC 細胞株を用いた薬剤スクリーニングにより、STING の発現上昇を伴い STING 経路活性化を誘導する薬剤として見出した葉酸代謝拮抗剤ペメトレキセドに焦点を当て、葉酸代謝阻害による STING 経路制御機構の解明を目指した。肺癌患者を対象に、ペメトレキセドと免疫チェックポイント阻害薬の併用投与がすでに行われており、ペメトレキセドががん細胞の免疫原性を上昇させ、相乗作用を裏打ちする分子基盤を解明することで、奏効マーカーとなり得る遺伝子変異や免疫的特徴を明らかに出来る可能性がある。本研究では、これまでに同種移植マウスモデルや研究代表者らが開発してきたがん細胞-免疫細胞 3 次元共培養系を用いて、ペメトレキセド投与により誘導される STING 経路依存的なサイトカイン/ケモカインの分泌亢進が、免疫細胞のがん細胞領域への遊走に与える影響を解析した。

#### <結果>

これまでヒト細胞を用いて、免疫細胞のがん細胞領域への遊走を解析可能な 3 次元共培養系の開発を行ってきた。本研究では、がん細胞として KL 型非小細胞肺癌細胞株 H2122、免疫細胞として非ホジキンリンパ腫由来 NK 細胞株である NK-92 を用いて共培養実験を行なった結果、ペメトレキセド投与により NK92 細胞のがん細胞領域への遊走が亢進することを明らかにした。さらに、これらペメトレキセド投与に伴う免疫細胞遊走は、H2122 細胞において STING 経路を欠損させた場合に抑制されたことから、STING 経路依存的であることを明らかにした。また、同種マウス (C57BL/6) に移植することで免疫細胞との相互作用を解析可能な M C38 細胞を用いて STING 経路欠損細胞を作製し、皮下生着後にペメトレキセドで治療した結果、STING 経路欠損細胞ではペメトレキセドの治療効果が有意に減少した。

#### <考察>

本年度の結果から、ペメトレキセド投与によるがん細胞における免疫原性の亢進と免疫細胞遊走に与える影響の一端を明らかにすることが出来た。また同種移植マウスモデルを用いた治療実験の結果から、ペメトレキセド投与による STING 経路の活性化が治療効果の一部

を担うことが示唆された。現在のところ、葉酸代謝阻害に伴う自然免疫経路活性化の分子機構には未だ不明な点が多く、ペメトレキセドの作用機序を追求することで、分子機構の全容解明にも迫ることが出来ると考えられる。

<謝辞>

本研究遂行をご支援いただいた公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。