

研究報告書  
令和4年度：A課題

2024年 4月 23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 国立がん研究センター研究所

住所 東京都中央区築地 5-1-1

研究者氏名 吉岡 研一

(研究課題)

MSI 導入過程での“抗原提示”と“エピゲノム状態変化”との関係の解析

令和5年 1月 23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。

研究報告書  
令和4年度：A課題

2024年 4月 23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 国立がん研究センター研究所

住所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 吉岡 研一

(研究課題)

MSI 導入過程での“抗原提示”と“エピゲノム状態変化”との関係の解析

令和5年 1月 23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。

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、MSI-High (マイクロサテライト不安定性) を示す“ミスマッチ修復 (MMR) 欠損のがん”に対して効果が認められる。しかし、『どうして MSI-High の背景で ICI の高い奏効が現れるのか』という点では、ネオアンチジェンなどの説が示されているものの、不明な点が多い。本研究では、MSI-High で現れる免疫応答の“背景となるメカニズムの解明”と“その高精度医療への応用”を最終目的とし、本期間には、『MSI 導入過程での“エピゲノム状態変化”、これに伴う“抗原提示への影響”の解明とその制御法の創出』を目的として実施した。

ゲノム不安定性のリスク要因である“複製ストレスに伴う DNA 二重鎖切断 (DSB)”が導入した背景では、MHC Class I 抗原の提示が上昇することが示された。そこで本研究では、まず、これに対する MMR 欠損の影響を解析した。その結果、『複製ストレスによる“MHC Class I 抗原”の発現には、MMR 欠損は影響していない』ことが示された。これと、MMR 欠損で高い ICI の奏効が現れるとの知見を併せて鑑み、『MMR 野生型と欠損型で現れる ICI の奏効の差異は、抗原提示の量的な違いではなく、質的な差異で生じている』と考えられる。

これまでの我々の解析からは、複製ストレスに曝された背景では、MHC Class I 抗原が発現する一方で、ゲノム不安定性が誘導される。重要なことに、この背景のゲノム不安定性は、MMR 野生型と欠損型で異なり、各々、CIN と MSI が誘導される。さらに最近、がん細胞の非自己抗原の提示とこれに伴う ICI の奏効には、“エピゲノム状態変化 (ヘテロクロマチン形成の亢進に伴って非自己抗原の提示が消失する)”が影響することが示されている。そこで、

『複製ストレスに曝された背景での“エピゲノム状態変化”への影響を、MMR 野生型と欠損型で比較した』ところ、MMR 野生型の場合でのみ、CIN 誘導に伴ってヘテロクロマチン形成が亢進していることを見出した。これらの結果からは、これらの背景の理由で、『MMR 野生型では、自己を表す抗原しか提示されないのに対し、MMR 欠損型では有効な非自己抗原が提示されている』と考えられる。

重要なことに、以上の解析からは、『MMR 欠損で認められる影響は、MMR 野生型の場合でも、MMR 阻害剤でも効果が現れる』と考えられる。このことから、MMR 野生型の場合でも、MMR 阻害剤で処理した背景では、ICI による高い奏効が期待される。そこで、現在、MMR 阻害剤を探索するための準備をすすめている。特に、MMR 野生型と欠損型の場合で現れる“ゲノム不安定性の差異”に伴って現れる影響を指標とし、MMR 阻害剤のスクリーニング系の構築を目指している。今後、MMR 阻害剤を創出し、その創薬開発を目指す。