

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2022 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：田中 広祐

（国立がん研究センター研究所）

受賞課題：ミトコンドリア DNA に着目した免疫原性を高める新たな治療戦略



【研究内容紹介】

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ります。一方で免疫原性が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ります。そこで受賞者ら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ました。

分子標的薬で EGFR を阻害すると、カスパーゼ経路の活性によるアポトーシスの誘導（図:①）と同時に、cGAS-STING 経路の活性の原因となるミトコンドリア DNA (mtDNA) の漏出（図:②）が起こることを見出しました。カスパーゼ経路が cGAS-STING 経路を抑制することからアポトーシスは免疫抑制性の細胞死として知られてます（図:③）。そこで受賞者らは分子標的薬によるアポトーシスの誘導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ました。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（QVD-Oph）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明らかな上昇が認められました。またコンビネーション治療による cGAS-STING の活性化はエチジウムブロマイド暴露で mtDNA を消失させた Rho⁰ 細胞株では認めませんでした。

これらの結果から分子標的薬の細胞死のメカニズムに着目し、免疫抑制性の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は EGFR 遺伝子変異肺がんにおいて有効であると考えられました。特に EGFR 遺伝子変異肺がんなどの免疫原性が低いとされるがん種において「Cold Tumor」から「Hot Tumor」へのシフトを促すことで自然免疫応答を誘導し、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を増強させることが期待できます。この知見を臨床応用するためには前臨床マウスモデルを用いたコンビネーション治療の効果について免疫学的に評価する必要があります。今後、受賞者らは EGFR 遺伝子変異肺がんだけでなく様々な「分子標的薬+遺伝子変異がん」の組み合わせで、mtDNA-cGAS-STING 経路をターゲットとしたコンビネーション治療のがん免疫治療への応用を目指していきます。

