

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2017) 第17巻:42-43.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 5)個別研究課題 臨床応用を視野に入れた2'3'cGAMPを用いた新規癌ワクチン併用療法の確立

大栗 敬幸

5) 個別研究課題 臨床応用を視野に入れた 2' 3'
cGAMP を用いた新規癌ワクチン併用療法の確立
Establishment of a novel tumor vaccine with 2' 3'
cGAMP for a clinical use

研究代表者 大栗 敬幸

【目的】

STING (stimulator of interferon genes) は、二本鎖 DNA を感知して type I IFN の産生を誘導する細胞内センサーであり、STING のリガンドを用いることで効果的に免疫細胞を活性化させることが可能であることが報告されている。本研究では、その STING のリガンドの一つである 2' 3' cGAMP (以下 cGAMP と略する) の抗腫瘍活性を調べるとともにその機序について検討した。

【方法】

マウス (BALB/c) に同種の癌細胞株である CT26 大腸癌細胞株 (2×10^5) を皮内移植し、5 日目と 10 日目に cGAMP ($2.5 \mu\text{g}/\text{shot}$) もしくはコントロール PBS を腫瘍内に直接投与した。腫瘍の増殖を継続的にモニターするために腫瘍組織の長径と短径を測定しその面積を計算した。また、cGAMP 投与による腫瘍内環境への影響を調べるために、cGAMP 投与後 16 ~ 24 時間以内に腫瘍組織を切除し、フローサイトメーターを用いて腫瘍内の細胞群を解析した。

【結果】

cGAMP の腫瘍内投与による抗腫瘍効果を検討するために、CT26 大腸癌細胞株を皮内移植し移植後 5 日及び 10 日目に cGAMP を腫瘍内投与した。その結果、cGAMP 投与群においてコントロール群と比較して腫瘍増殖が抑制されることが明らかとなった。また、cGAMP 腫瘍内投与による腫瘍内環境を解析するために、cGAMP 投与後 16 ~ 24 時間以内の腫瘍組織を回収し腫瘍内浸潤細胞を解析した結果、cGAMP 投与群においてコントロール群と比較して $\text{CD11b}^{\text{mid}}\text{Gr-1}^{\text{mid}}$ 細胞群の腫瘍内集積が認められた。

【考 察】

これまでの我々の研究において STING による type I IFNs 産生が抗腫瘍免疫応答を正に制御していることを明らかにしており、STING を基軸として腫瘍特異的免疫応答を効果的に活性化させることが可能であるということが明らかになりつつある^{1,2)}。用いたマウスの匹数が少なくプレリミナリーではあるが、本研究において STING リガンドの1つである cGAMP を腫瘍内に投与することによって、腫瘍増殖を抑制することが観察され、腫瘍内に特定の細胞群が集積することが明らかとなった。今後、他の癌細胞株においても同様の事象が認められるかを検証するとともに、腫瘍内の STING 活性化によって細胞群が集積してくる分子メカニズムやその細胞群の性質を解析する必要がある。その集積する細胞群は本研究においてその細胞表面マーカーが CD11b^{mid}Gr-1^{mid} であることから、骨髄由来の細胞であることは明らかである。一方、抗 Gr-1 抗体は Ly6C (単球系マーカー) 及び Ly6G (好中球系マーカー) の両方を認識するため、今後はそれぞれを特異的に認識する抗体を用いて解析する必要がある。また、control 群にも CD11b^{mid}Gr-1^{mid} 細胞群が認められることから、cGAMP によって集積した細胞群がそれらの細胞群と機能的にどのような違いがあるのかセルソーターを用いてそれぞれを単離し、解析する必要がある。

【文 献】

- 1) Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, Zhu J, Ikeura M, David M, Watlins SC, Sarkar SN, Okada H. STING contributes to antiglioma immunity via triggering type I IFN signals in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res.* Dec;2 (12) :1199-208 (2014).
- 2) Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, Sarkar SN, Okada H. Protective role of STING against gliomagenesis: Rational use of STING agonist in anti-glioma immunotherapy. *Oncoimmunology.* Jan 22;4 (4) e999523 (2015).