

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:43-44.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 6)STINGアゴニストによる抗腫瘍効果をより高める免疫抑制細胞の制御方法の開発

小坂 朱

6) STING アゴニストによる抗腫瘍効果をより高める免疫抑制細胞の制御方法の開発

Development of additional treatment for STING agonist-induced antitumor immunity

研究代表者 小坂 朱

【目的】

近年、小胞体に局在する STING が細胞質の DNA センサータンパク質としての機能を持ち、type I IFN シグナルを介した自然免疫応答の誘導に重要であることが明らかになった。また、type I IFN は抗腫瘍免疫にも関与しており、代表者らは以前、がんモデルマウスを用いた実験において、1) STING アゴニストの投与により抗腫瘍免疫が誘導されること、2) 免疫抑制細胞の制御と同時に免疫反応を活性化させる各々2つのシグナルが効果的な抗腫瘍免疫の誘導に重要であることを見出した。そこで本研究において、STING アゴニストによる抗腫瘍効果をより高める免疫抑制細胞の制御方法を見出し、より効果的な抗腫瘍免疫を誘導する方法を開発する。

【方法】

マウス骨髄細胞より TAM (tumor-associated macrophages) 様細胞を誘導する条件の最適化を行う。その後、免疫抑制細胞の抑制能を阻害すると考えられる薬剤を STING アゴニストと共刺激し、免疫抑制に関与する遺伝子発現の変化を測定する。生体内における抗腫瘍効果を検討するために、大腸癌細胞株 CT26 細胞または高転移性乳がん細胞株である 4T1 細胞を移植した担癌マウスモデルを作製して *in vitro* 試験で見出した薬剤との併用治療を行い、経時的に腫瘍径を測定する。

【結果】

マウス骨髄細胞を M-CSF 存在下で IL-6 および IL-13 と共培養することによって、TAM 様の細胞が誘導された。本細胞は免疫抑制に関与する Arg1 遺伝子を高発現しており、STING アゴニストとステロイド系抗炎症薬のひとつであるデキサメタゾンの共刺激により Arg1 発現量が減少した。また、CT26 細胞および 4T1 細胞を移植した担癌マウスに STING アゴニストとデキサメタゾンの併用治療を行ったところ、無治療群および各単独治療群と比べて有意な腫瘍増殖の抑制効果

が見られた。

【考 察】

デキサメタゾンによる直接的な腫瘍への毒性および増殖の抑制が見られないことより、デキサメタゾンによって誘導される何らかの因子が STING アゴニストとの併用療法における抗腫瘍効果に関与していると考え、今後メカニズムについて検討を行う。

【文 献】

- 1) Ohkuri T, Ghosh A, Kosaka A, Zhu J, Ikeura M, David M, Watkins SC, Sarkar SN, Okada H. STING contributes to antiglioma immunity via triggering type I IFN signals in the tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res.* 2014 Dec; 2 (12):1199-208.
- 2) Kosaka A, Ohkuri T, Okada H. Combination of an agonistic anti-CD40 monoclonal antibody and the COX-2inhibitor celecoxib induces anti-glioma effects by promotion of type-1 immunity in myeloid cells and T-cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Aug;63 (8): 847-57.