慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	二本鎖DNAに対する自然免疫応答経路「cGAS/STING経路」と肺癌腫瘍免疫の関わり
Sub Title	The relationship between an innate immune response pathway to double-stranded DNA "cGAS/STING pathway" and lung cancer tumor immunity
Author	寺井, 秀樹(Terai, Hideki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	肺扁平上皮癌(LUSC)は肺癌の組織型として二番目に多く25%前後を占める。LUSCは薬剤標的となる遺伝子変異が稀であり、進行期では免疫チェックポイント阻害剤(ICI)以外には長期予後を期待できる薬剤が存在しない。喫煙を背景として腫瘍遺伝子変異量(TMB)が高くICIの効果が期待できるとされるLUSCだが、治療奏効率はICI単剤で20%程度、化学療法との併用でも40-50%程度とICI抵抗例は多い。ICIに抵抗性であった場合、有効な薬剤の選択肢が少なく予後は不良である。 ICIの有効性を予測するバイオマーカーとして腫瘍細胞におけるPDL1発現の多寡が使用されているが、効果予測能は十分でなく、より良いバイオマーカーの同定と、ICI抵抗例に対する新規治療法開発は喫緊の課題である。 近年、自然免疫系に関わるcGAS/STING経路の発現低下が、肺腺癌と小細胞肺癌でICI抵抗性と関与することが報告された。 申請者らが収集した、肺癌組織検体でのSTINGの免疫染色を行ったところ、肺扁平上皮癌において、ICI治療症例においてSTINGの高発現群は予後良好であることが判明した（未発表データ）。 さらに、公共データベースを含めた網羅的な解析で、LUSCではSTING遺伝子の発現が肺腺癌と比べて低く、LUSCのsubtypeを決定づける各種転写因子(SOX2, TP63, POU3F2)の発現パターンと相関することが示唆された。 そこで申請者らは、SOX2 high, TP63 low, POU3F2 highの肺癌細胞株に、TP63を過剰発現することで、cGAS/STING経路遺伝子の発現パターンへの影響を調べた。その結果、TP63を過剰発現した肺扁平上皮癌細胞株に脱メチル化剤での処理を行うことで、STING発現の回復、さらにそのSTINGが外的刺激に応じて炎症性のサイトカイン産生に寄与することを遺伝子発現レベル、タンパク発現レベルで示した。今後さらに、同メカニズムが及ぼす影響をin vivo, ex vivoで調べていく。 Recently, it was reported that decreased expression of the cGAS/STING pathway, which is involved in the innate immune system, is associated with ICI resistance in lung cancer. Immunostaining of STING in lung cancer tissue samples revealed that the group with higher expression of STING had a better prognosis in ICI-treated cases (unpublished data). Furthermore, a comprehensive analysis including public databases suggested that STING gene expression is lower in lung squamous cell carcinomas than in lung adenocarcinomas. Also, the expression level of STING correlates with the expression patterns of various transcription factors (SOX2, TP63, POU3F2) that determine the subtype of LUSCs. Therefore, we investigated the relationship between the expression pattern of transcription factors and the expression of STING with cell line model. The results showed that TP63-overexpressing lung squamous cell carcinoma cell lines express STING compared with TP63 null cell line. We will further investigate the effects of this mechanism in vivo and ex vivo.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220245

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023 年 3 月 3 日

2022 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	500 （特B）千円
	氏名	寺井 秀樹	氏名（英語）	Hideki Terai		

研究課題（日本語）

二本鎖 DNA に対する自然免疫応答経路「cGAS/STING 経路」と肺癌腫瘍免疫の関わり

研究課題（英訳）

The relationship between an innate immune response pathway to double-stranded DNA "cGAS/STING pathway" and lung cancer tumor immunity

１．研究成果実績の概要

肺扁平上皮癌(LUSC)は肺癌の組織型として二番目に多く 25%前後を占める。LUSC は薬剤標的となる遺伝子変異が稀であり、進行期では免疫チェックポイント阻害剤(ICI)以外には長期予後を期待できる薬剤が存在しない。喫煙を背景として腫瘍遺伝子変異量(TMB)が高く ICI の効果が期待できるとされる LUSC だが、治療奏効率は ICI 単剤で 20%程度、化学療法との併用でも 40-50%程度と ICI 抵抗例は多い。ICI に抵抗性であった場合、有効な薬剤の選択肢が少なく予後は不良である。

ICI の有効性を予測するバイオマーカーとして腫瘍細胞における PDL1 発現の多寡が使用されているが、効果予測能は十分でなく、より良いバイオマーカーの同定と、ICI 抵抗例に対する新規治療法開発は喫緊の課題である。

近年、自然免疫系に関わる cGAS/STING 経路の発現低下が、肺腺癌と小細胞肺癌で ICI 抵抗性と関与することが報告された。

申請者らが収集した、肺癌組織検体での STING の免疫染色を行ったところ、肺扁平上皮癌において、ICI 治療症例において STING の高発現群は予後良好であることが判明した（未発表データ）。さらに、公共データベースを含めた網羅的な解析で、LUSC では STING 遺伝子の発現が肺腺癌と比べて低く、LUSC の subtype を決定づける各種転写因子(SOX2, TP63, POU3F2)の発現パターンと相関することが示唆された。

そこで申請者らは、SOX2 high, TP63 low, POU3F2 high の肺癌細胞株に、TP63 を過剰発現することで、cGAS/STING 経路遺伝子の発現パターンへの影響を調べた。その結果、TP63 を過剰発現した肺扁平上皮癌細胞株に脱メチル化剤での処理を行うことで、STING 発現の回復、さらにその STING が外的刺激に応じて炎症性のサイトカイン産生に寄与することを遺伝子発現レベル、タンパク発現レベルで示した。今後さらに、同メカニズムが及ぼす影響を in vivo, ex vivo で調べていく。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Recently, it was reported that decreased expression of the cGAS/STING pathway, which is involved in the innate immune system, is associated with ICI resistance in lung cancer.

Immunostaining of STING in lung cancer tissue samples revealed that the group with higher expression of STING had a better prognosis in ICI-treated cases (unpublished data). Furthermore, a comprehensive analysis including public databases suggested that STING gene expression is lower in lung squamous cell carcinomas than in lung adenocarcinomas. Also, the expression level of STING correlates with the expression patterns of various transcription factors (SOX2, TP63, POU3F2) that determine the subtype of LUSCs.

Therefore, we investigated the relationship between the expression pattern of transcription factors and the expression of STING with cell line model. The results showed that TP63-overexpressing lung squamous cell carcinoma cell lines express STING compared with TP63 null cell line. We will further investigate the effects of this mechanism in vivo and ex vivo.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）