福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	Role of the cGAS-STING pathway in regulating the tumor-immune microenvironment in dMMR/MSI colorectal cancer(内容・審査結果要旨)
Author(s)	金田, 晃尚
Citation	
Issue Date	2022-09-30
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1914
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2024-04-28T17:23:04Z

Fukushima Medical University

論　文　内　容　要　旨

氏名（しめい）	かねた　あきなお 金田　晃尚
学位論文題名	Role of the cGAS-STING pathway in regulating the tumor-immune microenvironment in dMMR/MSI colorectal cancer （ミスマッチ修復欠損/マイクロサテライト不安定性大腸癌の腫瘍免疫微小環境制御における cGAS-STING 経路の役割）

ミスマッチ修復欠損(dMMR)/マイクロサテライト不安定性(MSI)大腸癌は、ミスマッチ修復正常(pMMR)/マイクロサテライト安定性(MSS)大腸癌と比較して、免疫原性が高く予後も良好とされる。cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) - stimulator of interferon genes (STING)経路は、ウイルスをはじめとする外来 DNA に対する自然免疫経路のひとつであるが、大腸癌を含む様々な癌種において、腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫の制御に重要な役割を果たすことが近年明らかとなってきた。腫瘍組織における細胞傷害性(CD8+)T 細胞の浸潤には、cGAS- STING 経路の活性化が寄与するものと考えられているが、dMMR/MSI 大腸癌の腫瘍免疫における cGAS-STING 経路の役割は十分に解明されていない。

本研究では、dMMR/MSI 大腸癌における CD8+腫瘍浸潤 T 細胞(TIL)の誘導に対する cGAS-STING 経路の役割について検討するため、公開データベースと自施設の臨床組織検体を用いて、pMMR/MSS および dMMR/MSI 大腸癌における cGAS, STING, CD8+TIL の発現を検討した。

公開データセットの大腸癌コホートを用いた解析では、cGAS-STING, CD8, CXCL10,CCL5 (cGAS-STING 経路で制御される CD8+ TIL の誘導性ケモカイン走化性因子)の遺伝子発現レベルは、dMMR/MSI 大腸癌で有意に上昇していた。また、cGAS-STING の発現は CD8 遺伝子発現と有意に関連していることが示された。大腸癌切除標本 283 例の臨床検体を用いた免疫組織学的検討では、dMMR 大腸癌の腫瘍細胞では cGAS-STING が高発現しており、また腫瘍細胞での STING の高発現は CD8+ TIL 数の増加と有意に関連していることが明らかになった。さらに、ヒト大腸癌細胞株を用いてミスマッチ修復遺伝子の発現を抑制すると、cGAS-STING 経路の活性化が促進されることを明らかにした。

以上から、dMMR/MSI 大腸癌は腫瘍細胞において cGAS-STING 経路の発現が高く維持されており、CD8+ T 細胞の浸潤と免疫活性の高い腫瘍微小環境に寄与しているものと考えられた。

※日本語で記載すること。１２００字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和 4 年 8 月 1 日

大学院医学研究科長　様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

【論文審査要旨】

氏　　名: 金田晃尚

学位論文題名: Role of the cGAS-STING pathway in regulating the tumor-immune microenvironment in dMMR/MSI colorectal cancer（ミスマッチ修復欠損/マイクロサテライト不安定性大腸癌の腫瘍免疫微小環境制御における cGAS-STING 経路の役割）

本研究はミスマッチ修復欠損(dMMR)/マイクロサテライト不安定性(MSI)大腸癌の免疫微小環境制御における cGAS-STING 経路の役割を検証した論文である。大腸癌 283 例の臨床組織検体を用いて dMMR/MSI 大腸癌では cGAS-STING が高発現し、腫瘍細胞での STING 高発現は CD8+TIL 数の増加と有意に関連していることを示すなど、学位論文としての新規性を有している。要旨、論文の構成、引用図表の質は基礎的な研究報告としてほぼ的確と判断する。

学位論文審査会では、dMMR 判定検査方法の種類と適応、ヒト白血球抗原(HLA)の発現状況による検討結果、免疫組織化学的検査の染色性の評価方法などへの質問にも適切な回答が得られた。また、本論文の掲載誌である *Cancer immunology, Immunotherapy* が学位論文審査に関し適正な学術誌であることを審査員全員で確認した。大腸癌治療ガイドラインでは高頻度 MSI 切除不能大腸癌に対して免疫チェックポイント阻害薬の使用を強く推奨されている。本研究は dMMR/MSI 大腸癌の免疫微小環境における分子生物学的特徴について興味ある知見を示し、将来的に免疫チェックポイント阻害薬を用いた免疫療法の新たな適応拡大への発展も期待される有意義な研究成果である。

以上より、本論文は本学学位授与に価することを認めるものである。

論文審査委員	主査	乳腺外科学講座	大竹　徹
	副査	放射線腫瘍学講座	鈴木義行
	副査	病理病態診断学講座	橋本優子