

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	北嶋 俊輔
研究機関名	公益財団法人がん研究会 がん研究所
所属部署名	細胞生物部
役職名	研究員
研究課題名	内因性二本鎖 RNA 産生機構の解明およびがん免疫療法への応用
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、これまでに研究代表者が薬剤スクリーニングにより二本鎖 RNA 認識経路を活性化する薬剤として見出した阻害薬を用いて、細胞内因性の二本鎖 RNA 産生亢進の分子機構解明と抗腫瘍免疫経路に与える影響を解析する。本年度は、dsRNA 特異的な抗体(clone rJ2)を用いて、薬剤投与により産生される微量な内因性の dsRNA を免疫沈降 (IP)

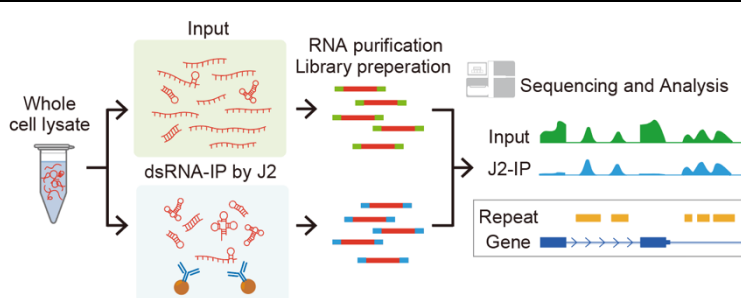


図1. dsRNA 特異的な抗体を用いた内因性 dsRNA の濃縮および次世代シーケンサーによる配列決定

により濃縮し、次世代シーケンサーを用いて塩基配列を決定する方法を確立した (dsRNA-seq) (図1)。dsRNA-seq の結果を解析したところ、実際に特定のゲノム領域からスクリーニングにより同定した薬剤 X 投与に伴い dsRNA が産生されることを証明した。また該当するゲノム領域の配列特異的なプライマーを用いることで、実際にこれらの領域から薬剤 X 投与に伴い二本鎖 RNA が産生されることを実証した。

さらに、これまでに作成した同系マウスに移植可能なマウス肺がん細胞を用いて、dsRNA 認識経路で中心的な役割を担う MAVS を欠損させ、薬剤 X 投与後の腫瘍増殖を解析したところ、MAVS 欠損細胞は MAVS 野生型細胞と比較して薬剤 X に対して治療抵抗性を示した。一方で、MAVS 欠損細胞に MAVS を再構成すると薬剤 X に対して再度感受性を示し、腫瘍内浸潤リンパ球の割合も亢進した。しかし免疫不全マウスに皮下移植された腫瘍に対しては、MAVS を再構成した細胞に対しても薬剤 X は抗腫瘍効果を示さなかった。これらの結果から、生体内で薬剤 X が、少なくとも一部は dsRNA 認識経路依存的な抗腫瘍免疫活性化を介して治療効果を発揮することが示唆された。