

**研究助成 2022 – がん領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	慶應義塾大学医学部腫瘍センター
<b>氏 名</b>	寺井 秀樹
<b>研究テーマ</b>	3D 肺癌オルガノイドを活用した、cGAS/STING 経路の肺扁平上皮癌における機能解明
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 （図表、写真等の貼付を含む）</li> </ul>	
<p><b>【背景】</b> cGAS-STING 経路は、細胞質内二本鎖 DNA を認識し、I 型インターフェロンや炎症性サイトカインを誘導する自然免疫経路として知られている。この経路では、cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) が DNA を感知して cGAMP を生成し、それが STING (stimulator of interferon genes) を活性化する。近年、KRAS 変異陽性肺腺癌や小細胞肺癌を中心としたモデルにおいて、cGAS-STING 経路の活性が免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の有効性に影響を与えることが報告されている。しかし、肺扁平上皮癌における本経路の活性化状態や制御機構は十分に解明されていない。</p> <p><b>【目的】</b> 肺癌における cGAS および STING の発現を評価し、肺扁平上皮癌における両遺伝子の発現に関連する因子を探索し、STING 経路の臨床的意義および発現制御機構を解明することを目的とする。</p> <p><b>【方法】</b> 慶應義塾大学病院で作製された肺癌の組織マイクロアレイを用い、免疫組織化学 (IHC) 染色により cGAS および STING の発現を評価した。さらに、肺扁平上皮癌細胞株を用いて cGAS および STING の発現を解析した。また、慶應義塾大学が保有する肺扁平上皮癌オルガノイドにおいても STING の発現を評価した。</p> <p><b>【結果】</b> 肺癌組織における STING の発現を解析した結果、肺腺癌と比較して肺扁平上皮癌および神経内分泌癌では STING の発現が低い症例が多かった。一方、cGAS の発現に関しては、明確な組織型ごとの傾向は確認されなかった。これらの発現差は、オルガノイドを用いた遺伝子発現解析においても同様の傾向を示した。さらに、公共データベース由来の肺扁平上皮癌細胞株を STING 低発現群と高発現群に分類し比較したところ、STING の発現は転写因子やエピジェネティックな制御によって調節されていることが示唆された。また、STING 発現が低い肺扁平上皮癌細胞株は STING への刺激に対する反応性が乏しかったが、STING の発現を回復させることで、その機能的応答も回復した。</p> <p><b>【考察】</b> 本研究により、肺扁平上皮癌では肺腺癌に比べて STING の発現が低下していることが明らかとなった。さらに、STING の低発現および高発現に関連する転写因子の発現パターンを確認し、STING の発現制御に関与している可能性が示唆された。</p> <p><b>【結論】</b> 本研究では、肺扁平上皮癌における STING の発現制御機構を解析した。今後、新規バイオマーカーや治療標的としての可能性について、さらなる検討が必要である。</p>	

## 研究助成 2022 – がん領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	慶應義塾大学腫瘍センター
氏 名	寺井 秀樹
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	Saito A, <u>Terai H</u> , Kim TJ, Emoto K, Kawano R, Nakamura K, Hayashi H, Takaoka H, Ogata A, Kinoshita K, Ito F, Shigematsu L, Okada M, Fukushima T, Mitsuishi A, Shinozaki T, Ohgino K, Ikemura S, Yasuda H, Kawada I, Soejima K, Nishihara H, Fukunaga K. Clinical utility of the OncoPrint Dx Target Test multi-CDx system and the possibility of utilizing those original sequence data. Cancer Med. 2024 Feb;13(4):e7077.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年10月	第65回 日本肺癌学会学術集会 緒方 暁彦、齋藤 彩夏、浜本 純子、寺井 秀樹、北嶋 俊輔、江本 桂、紅林 泰、木下 雄仁、茂松 梨咲、伊藤 史磨、高岡 初誉、額賀 重成、扇野 圭子、安田 浩之、菱田 智之、朝倉 啓介、福永 興吉 肺癌組織マイクロアレイを活用した STING 発現に関与する因子の検討
2	2024年9月	第83回 日本癌学会学術総会 Hideki Terai, Ayaka Saito, Shunsuke Kitajima, Junko Hamamoto, Katsura Emoto, Takashi Sato, Hatsuyo Takaoka, Takahiro Fukushima, Shigenari Nukaga, Keiko Ohgino, Shinnosuke Ikemura, Keisuke Asakura, Hiroyuki Yasuda, Tomoyuki Hishida, Kenzo Soejima, Koichi Fukunaga Elucidation of cGAS-STING Pathway Activation Status in Lung Squamous Cell
3	2024年3月	第21回日本臨床腫瘍学会学術集会 福島 貴大、中村 康平、寺井 秀樹、川野 竜太郎、高田 奈央、緒方 暁彦:1, 高岡 初誉:1, 齋藤 彩夏、額賀 重成、扇野 圭子、安田 浩之、川田 一郎、西原 広史、福永 興吉 胸部悪性腫瘍症例における CGP 検査での PGPV 検出割合とその臨床的意義の考察
4	2023年10月	第64回 日本肺癌学会学術集会 齋藤 彩夏、寺井 秀樹、江本 桂、緒方 暁彦、高岡 初誉、福島 貴大、扇野 圭子、池村辰之介、安田 浩之、川田 一郎、副島 研造、福永 興吉 肺扁平上皮癌における cGAS-STING 経路活性化状態の検討
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		