

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



石野 貴雅

略 歴

- 2016年3月 千葉大学医学部 卒業
- 2016年4月 横浜労災病院 初期臨床研修医
- 2018年4月 千葉市立青葉病院 内科 医員
- 2019年4月 沼津市立病院 消化器内科 医員
- 2020年4月 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 医員
- 2021年7月 千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学 特任研究員
- 2024年3月 千葉大学大学院医学薬学府 先端医学薬学専攻博士課程
(卓越大学院プログラム) 修了
- 2024年4月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 腫瘍微小環境学分野
特別契約職員助教

研究論文内容要旨

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は様々な癌腫で有効性が示され、がん治療にパラダイムシフトをもたらした。しかし、奏効率は未だに満足いくものでなく、効果予測のバイオマーカーや耐性機序の克服が求められている。抗腫瘍免疫応答の主役はT細胞であり、その活性化には体細胞変異由来で非自己として認識されるネオ抗原が重要である。ネオ抗原の量はinflamedな腫瘍微小環境を誘導するという報告もあることから、tumor mutational burdenが有効なICI効果予測バイオマーカーとして期待されたが、必ずしも全ての癌腫で予後を層別化出来ておらず不十分である。そこで本研究ではネオ抗原を生み出す変異自体が遺伝子の機能に与える影響に着目し、腫瘍微小環境や抗腫瘍免疫応答への影響を評価した。

88例の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する大腸癌 (MSI-H 大腸癌) の全エクソンシーケンス・RNA シーケンスデータからネオ抗原予測を行い、同定されたネオ抗原となる遺伝子変異の機能が抗PD-1抗体の奏効に及ぼす影響を解析した。また、The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータセットを用いてネオ抗原となる遺伝子変異をドライバー遺伝子変異とパッセンジャー遺伝子変異に分けて抗腫瘍免疫応答に及ぼす影響を検証した。

MSI-H 大腸癌のシーケンス解析から、*RNF43* のフレームシフト変異 (fs 変異) に由来するネオ抗原が患者間で共通していることを見出した。しかし、*RNF43* はWNT/ β -カテニンシグナル伝達経路を抑制している遺伝子であり、fs 変異の中で機能喪失変異はそのシグナルを活性化してしまい、ネオ抗原が豊富であるにも拘らず、non-inflamedな腫瘍微小環境を誘導していた。更に、*RNF43* が機能喪失すると、ネオ抗原が豊富な腫瘍においてもICIへ耐性を示した。また、TCGA データセットの解析を通じて、様々な癌腫においてドライバー遺伝子よりパッセンジャー遺伝子に由来する変異・ネオ抗原がinflamedな腫瘍微小環境を導くことを明らかにした。

本研究は遺伝子変異がネオ抗原を生み出しながらも、その遺伝子変異自体の機能的な影響により、逆説的にnon-inflamedな腫瘍微小環境を誘導する可能性を示した。本研究を通じて「non-inflamedな腫瘍微小環境を誘導し得るネオ抗原」という新たな概念を創出し、ネオ抗原を評価する上で、ネオ抗原となる遺伝子変異の量的な評価だけでなく質的な評価も加味して抗腫瘍免疫応答を評価することの必要性を提唱した。本研究を更に発展させることで、体細胞変異の質的な評価にも踏み込んでICI奏功を予測する新規バイオマーカーの開発、更にはICIにおけるprecision medicineの創出につながる事が期待される。