

**研究助成 2018－がん領域－**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	国立大学法人 東北大学 大学院生命科学研究科
<b>氏 名</b>	向井 康治朗
<b>研 究 テーマ</b>	STING が惹起する自然免疫応答の収束分子機構

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

現在日本人の約半数が悪性新生物（がん）に罹患し、死亡原因の 30%以上を占めることから分かる通り、がんの治療法を開発することは非常に重要な課題である。近年、PD-1 や CTLA4 といった免疫抑制分子に対する阻害抗体（免疫チェックポイント阻害剤）を投与することで宿主の免疫系を活性化し、がん細胞を攻撃／駆逐する腫瘍免疫療法が特定のがんで著効を示し、注目を集めている。腫瘍免疫において、CD8 陽性 T 細胞は樹状細胞による抗原提示を受けることで活性化するが、このステップに先立って樹状細胞が予めがん細胞由来の DNA の刺激を受ける必要があることが明らかとなっている (Woo et al., *Immunity* 2014)。がん細胞由来の DNA は樹状細胞内の自然免疫応答分子 STING を介して I 型インターフェロン (IFN) 産生を促すが、細胞内における STING 経路の活性制御機構に関しては不明な点が多く残されている。

STING は小胞体局在性膜タンパク質であり、DNA 刺激に伴い細胞内で産生される cyclic GMP-AMP (cGAMP) が STING に直接結合する。その後 STING は TBK1 (キナーゼ)、IRF3 (転写因子) を活性化し I 型 IFN 産生を誘導する。最近我々は、STING が cGAMP と結合する小胞体で TBK1/IRF3 を活性化するのではなく、cGAMP 刺激に応じて STING が小胞体からゴルジ体に移行した後に、ゴルジ体で STING の 88、91 番目のシステインがパルミトイル化されて下流シグナルを活性化することを見出した (Mukai et al., *Nat Commun*, 2016; Ogawa and Mukai et al., *BBRC* 2018)。さらに STING の不活性化機構として、ゴルジ体で活性化した後の STING がリソソームに運搬されて分解される細胞自律的な機構が存在すること、及び炎症刺激時に産生される脂質代謝物が STING 経路を抑制する細胞非自律的な機構も存在することを見出しつつある。そこで本研究では、上記の STING の活性制御機構を明らかにし、腫瘍免疫における新規治療標的を同定することを目指した。

リソソームでの STING の分解機構に関しては、超解像顕微鏡を用いたライブイメージングや電子顕微鏡解析により、その分解様式を詳細に解析した。その結果、哺乳動物細胞内の膜輸送経路としてはほとんど報告がない新規のリソソーム分解過程を経ることを見出した。STING のリソソーム分解を抑制すると I 型 IFN 応答が増強したことから、STING はリソソームで分解されることでシグナルを収束させていることが示唆された。

また、STING 経路の抑制機構として、炎症惹起時に産生されるニトロ化オレイン酸などの脂質代謝物が STING 経路を抑制する結果を得た。さらにニトロ化オレイン酸は、STING の 88、91 番目のシステインに直接共有結合することでパルミトイル化を抑制していることを見出した (Hansen et al., *PNAS* 2018; Hansen et al., *Cell Mol Immunol* 2019)。

さらに、無刺激時でも STING は恒常的に小胞体を脱出しており、常に COP-I 小胞が STING をゴルジ体から小胞体に運搬することで、小胞体局在を維持していることを見出した (Deng et al., *J Exp Med* 2020; Mukai et al., *Nat Commun* 2021)。

以上、本研究の成果として、STING 経路を抑制する分子機構を明らかにすることができた。今後これらの機構を阻害する手法を検討することで、腫瘍免疫において STING 経路の活性化を増強する手段の開発につなげていきたい。

## 研究助成 2018 –がん領域–

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立大学法人 東北大学 大学院生命科学研究科
氏	名	向井 康治朗

## 1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 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。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	<u>Mukai, K.</u> , Ogawa, E., Uematsu, R., Kuchitsu, Y., Kiku, F., Uemura, T., Waguri, S., Suzuki, T., Dohmae, N., Arai, H., Shum, A. K., and Taguchi, T. (2021). Homeostatic regulation of STING by retrograde membrane traffic to the ER. <i>Nat Commun</i> 12, 61. (査読有り)
2	Deng, Z., Chong, Z., Law, C. S., <u>Mukai, K.</u> , Ho, F. O., Martinu, T., Backes, B. J., Eckalbar, W. L., Taguchi, T., and Shum, A. K. (2020). A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. <i>J Exp Med</i> 217, e20201045. (査読有り)
3	Hansen, A. L., <u>Mukai, K.</u> , Schopfer, F. J., Taguchi, T., and Holm, C. K. (2019). STING palmitoylation as a therapeutic target. <i>Cell Mol Immunol</i> 16, 236-241. (査読有り)
4	Taguchi, T., and <u>Mukai, K.</u> (2019). Innate immunity signalling and membrane trafficking. <i>Curr Opin Cell Biol</i> 59, 1-7. (査読有り)
5	Arata, Y., Watanabe, A., Motosugi, R., Iemura, S. I., Natsume, T., <u>Mukai, K.</u> , Taguchi, T., Hirayama, S., Hamazaki, J., and Murata, S. (2019). FAM48A mediates compensatory autophagy induced by proteasome impairment. <i>Genes Cells</i> 24, 559-568. (査読有り)

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、本研究助成金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。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2020年9月	自然免疫分子 STING の小胞体局在性維持機構とその破綻に起因する遺伝性自己炎症性疾患 向井康治朗, 小川笑満里, 朽津芳彦, 植村武文, 和栗聡, 鈴木健裕, 堂前直, 新井洋由, Anthony K. Shum, 田口友彦 第93回日本生化学会大会
2	2020年6月	細胞内物質輸送異常が引き起こす STING の活性化に起因する自己炎症性疾患 向井康治朗, 小川笑満里, 朽津芳彦, 新井洋由, 田口友彦 第72回日本細胞生物学会大会
3	2020年6月	リン酸化 STING を認識するモノクローナル抗体の作製 高橋花乃子, 湯本瑛亮, 高谷英子, 進藤瑠璃, 高阿田有希, 篠島あゆみ, 堀口雛, 朽津芳彦, 向井康治朗, 田口友彦 第72回日本細胞生物学会大会
4	2020年6月	光クロスリンク技術を用いた自然免疫分子 STING の結合タンパク質の探索 進藤瑠璃, 樋野展正, 土井健史, 向井康治朗, 田口友彦 第72回日本細胞生物学会大会
5	2020年6月	自然免疫分子 STING は trans-Golgi network において下流キナーゼ TBK1 をリクルートする 見目悠, 向井康治朗, 田口友彦 第72回日本細胞生物学会大会
6	2020年6月	自然免疫分子 STING シグナルの収束機構 朽津芳彦, 高阿田有希, 向井康治朗, 田口友彦 第72回日本細胞生物学会大会
7	2019年9月	Identification of endogenous nitro-fatty acids as inhibitors of STING signaling Kojiro Mukai, Hiroyuki Arai, Tomohiko Taguchi, Christian K. Holm Protein Island Matsuyama 2019 Young Researchers' Meeting
8	2019年9月	リポクオリティが解き明かす生命現象 自然免疫分子 STING の活性化分子機構: ゴルジ体の脂質場の重要性 向井 康治朗, 仁木 隆裕, 新井 洋由, 田口 友彦 日本生化学会大会
9	2019年9月	病原体と宿主が交差するオルガネラ・ゾーン トランスゴルジネットワークの脂質ゾーンによる STING の活性制御機構の解析 向井 康治朗, 仁木 隆裕, 新井 洋由, 田口 友彦 日本生化学会大会
10	2019年6月	膜脂質が制御するオルガネラの新機能 自然免疫分子 STING の活性化を支えるゴルジ体脂質ドメイン 田口 友彦, 向井 康治朗 日本脂質生化学会
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2021	Taguchi, T., Mukai, K., Takaya, T. STING operation at the ER/Golgi interface. <i>Frontiers in Immunology</i> (in revision)