

# 琉球大学学術リポジトリ

## ドライバー遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における内因性および外因性のPD-L2発現制御メカニズム

メタデータ	言語: en 出版者: 琉球大学 公開日: 2018-10-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴原, 大典, シバハラ, ダイスケ, Shibahara, Daisuke メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/42569">http://hdl.handle.net/20.500.12000/42569</a>


(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

Intrinsic and Extrinsic Regulation of PD-L2 Expression in Oncogene-Driven  
Non-Small Cell Lung Cancer

(ドライバー遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における内因性および外因性のPD-L2発  
現制御メカニズム)

氏名 柴原 大典 

論文要旨

【緒言】																			
近年、	programmed	cell	death	1	(	以	下	PD-1)	と	programmed	cell								
death	ligand	1	(PD-L1)	を	標	的	と	し	た	抗	体	療	法	が	、	様	々		
な	癌	種	に	お	い	て	良	好	な	治	療	成	績	を	示	し	て	い	る
programmed	cell	death	ligand	2	(PD-L2)	は	、	PD-1	受	容	体	の	も	う	一				
つ	の	リ	ガ	ン	ド	で	あ	り	、	PD-1	と	結	合	す	る	こ	と	で	T
細	胞	の	活	性	を	抑	制	す	る	が	、	癌	細	胞	に	も	発	現	し
て	癌	の	免	疫	逃	避	に	関	わ	っ	て	い	る	こ	と	が	報	告	さ
れ	注	目	さ	れ	て	い	る	。	し	か	し	な	が	ら	、	腫	瘍	細	胞
に	お	け	る	PD-L2	の	発	現	制	御	メ	カ	ニ	ズ	ム	に	関	し	て	
は	よ	く	わ	か	っ	て	い	な	い	。	今	回	我	々	は	、	非	小	細
胞	肺	癌	に	お	け	る	内	因	性	お	よ	び	外	因	性	の	PD-L2	発	
現	制	御	メ	カ	ニ	ズ	ム	を	検	討	し	た	。						
【方法】																			
非	小	細	胞	肺	癌	ま	た	は	正	常	気	道	上	皮	細	胞	の	細	胞
株	を	用	い	て	、	reverse	transcription	and	real-time	polymerase	chain								
reaction	お	よ	び	flow	cytometry	解	析	に	よ	り	PD-L2	の	mRNA	、	タ				
ン	パ	ク	レ	ベ	ル	で	の	発	現	を	検	討	し	た	。				
【結果】																			
活	性	型	EGFR	遺	伝	子	変	異	ま	た	は	EML4-ALK	融	合	遺	伝	子	を	

正	常	気	道	上	皮	細	胞	に	強	制	発	現	さ	せ	る	こ	と	で	、	
PD-L2	の	mRNA	お	よ	び	タン	パク	の	発	現	量	が	mock	細	胞	と				
比	較	し	増	加	し	た	。	そ	れ	ぞ	れ	を	強	制	発	現	さ	せ	た	
安	定	細	胞	株	に	お	け	る	増	加	し	た	PD-L2	の	発	現	は	、		
EGFR	の	チ	ロ	シ	ン	キ	ナ	ー	ゼ	阻	害	剤	(TKI)	お	よ	び	ALK	の		
TKI	治	療	に	よ	り	抑	制	さ	れ	た	。	次	に	、	非	小	細	胞	肺	
癌	の	細	胞	株	を	用	い	て	、	PD-L2	の	発	現	を	mRNA	、	タン			
パ	ク	、	遺	伝	子	レ	ベ	ル	で	解	析	し	た	と	こ	ろ	、	活	性	
型	EGFR	遺	伝	子	変	異	ま	た	は	EML4-ALK	融	合	遺	伝	子	を	有	す		
る	細	胞	株	で	PD-L2	の	発	現	が	高	い	傾	向	を	示	し	た	。		
活	性	型	EGFR	遺	伝	子	変	異	陽	性	の	PC-9	、	H1975	細	胞	ま	た		
は	EML4-ALK	融	合	遺	伝	子	陽	性	の	H2228	細	胞	に	お	い	て	、			
EGFR	ま	た	は	ALK	の	TKI	治	療	、	お	よ	び	そ	れ	ぞ	れ	の	siRNA		
に	よ	る	ノ	ック	ア	ウ	ト	で	PD-L2	の	mRNA	お	よ	び	タン	パ				
ク	の	発	現	量	が	低	下	し	た	。	さ	ら	に	、	イン	ター	フ			
エ	ロ	ン	-	ガ	ン	マ	(IFN- $\gamma$ )	が	PD-L2	の	発	現	量	を	増	加	さ			
せ	、	転	写	因	子	STAT1	の	siRNA	に	よ	る	ノ	ック	ア	ウ	ト				
が	そ	の	PD-L2	の	発	現	増	加	を	抑	制	し	た	。	ま	た	、	ド		
ライ	バ	ー	遺	伝	子	変	異	に	よ	っ	て	誘	導	さ	れ	る	PD-L2			
の	発	現	は	、	転	写	因	子	STAT3	お	よ	び	c-FOS	の	siRNA	に				

よ	る	ノ	ック	アウト	で	減	少	し	た	。	IFN- $\gamma$	は	リン	酸					
化	STAT3	の	増	加	お	よ	び	c-FOS	の	核	内	移	行	を	増	加	さ		
せ	た	。																	
【	考	察	】																
我	々	は	活	性	型	EGFR	遺	伝	子	変	異	お	よ	び	EML4-ALK	融	合	遺	
伝	子	が	、	転	写	因	子	STAT3	お	よ	び	c-FOS	を	介	し	て	内		
因	性	に	PD-L2	の	発	現	を	制	御	し	て	い	る	こ	と	を	証	明	
し	た	。	ま	た	、	腫	瘍	微	小	環	境	に	お	い	て	重	要	な	サ
イ	ト	カ	イ	ン	で	あ	る	IFN- $\gamma$	が	、	STAT1	シ	グ	ナ	ル	を	介		
し	て	PD-L1	だ	け	で	な	く	PD-L2	の	発	現	を	外	因	性	に	も		
誘	導	し	て	い	る	こ	と	を	示	し	た	。	興	味	深	い	こ	と	に
STAT3	お	よ	び	c-FOS	は	IFN- $\gamma$	に	よ	る	外	因	性	の	シ	グ	ナ			
ル	に	も	関	与	し	て	い	る	可	能	性	が	あ	り	、	ド	ラ	イ	バ
一	遺	伝	子	変	異	陽	性	の	非	小	細	胞	肺	癌	は	、	共	通	の
転	写	因	子	に	よ	る	内	因	性	お	よ	び	外	因	性	の	PD-L2	発	
現	制	御	メ	カ	ニ	ズ	ム	を	有	し	て	い	る	と	考	え	ら	れ	る
本	研	究	は	、	非	小	細	胞	肺	癌	に	お	け	る	PD-L2	の	発	現	
さ	ら	に	は	腫	瘍	微	小	環	境	に	お	け	る	複	雑	な	免	疫	逃
避	の	メ	カ	ニ	ズ	ム	を	解	明	す	る	一	助	と	な	る	で	あ	る
う	。																		