

非小細胞肺癌におけるPD-L1発現のEML4-ALK融合タンパクおよびその下流のシグナル経路による制御

大田, 恵一

<http://hdl.handle.net/2324/1543942>

出版情報 : Kyushu University, 2015, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 大田 恵一

論 文 名： Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and
Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer
(非小細胞肺癌における PD-L1 発現の EML4-ALK 融合タンパクおよび
その下流のシグナル経路による制御)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

目的： 腫瘍細胞に発現する PD-L1 と T 細胞に発現する PD-1 が結合すると T 細胞の働きが抑制され腫瘍細胞はがん免疫から逃避することが出来る。これらの免疫チェックポイント分子を標的とした治療は、非小細胞肺癌患者に対して抗腫瘍効果が示されている。また腫瘍細胞における PD-L1 発現が抗 PD-1 抗体の効果予測因子となる可能性が示されているが腫瘍における PD-L1 の発現がどのように制御されているのかは明らかになっていない。一方で *EGFR* 遺伝子変異や *EML4-ALK* 融合遺伝子といった driver oncogene は肺癌の発癌・増殖において重要でありまたそれらに対するチロシンキナーゼ阻害剤は著明な抗腫瘍効果を有することが分かっている。今回我々は driver oncogene である *EML4-ALK* 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌における PD-L1 の発現とその制御機構について解析した。

実験方法： 非小細胞肺癌細胞株におけるタンパクレベルと mRNA レベルでの PD-L1 の発現について、それぞれフローサイトメトリーとリアルタイム PCR 法を用いて解析した。非小細胞肺癌外科切除標本 134 検体における PD-L1 発現について、抗 PD-L1 抗体による免疫組織染色法を用いて解析した。

結果： 非小細胞肺癌細胞株における PD-L1 の発現レベルは、*EML4-ALK* 融合遺伝子を有さない細胞株よりも融合遺伝子を有する細胞株の方がより高値であった。Ba/F3 細胞に *EML4-ALK* を強制発現させることで PD-L1 発現は著しく増加する一方で、*EML4-ALK* 融合遺伝子を有している非小細胞肺癌細胞株では ALK 特異的な阻害剤である alectinib や

ALK 特異的な siRNA によって PD-L1 の発現は減少を認めた。さらに、*EML4-ALK* 融合遺伝子を有する細胞株と EGFR に活性型変異を有する細胞株のいずれにおいても MEK-ERK 経路の阻害と PI3K-AKT 経路の阻害によって PD-L1 の発現は低下した。最後に、組織標本においても非小細胞肺癌の PD-L1 発現レベルが *EML4-ALK* 融合遺伝子の存在と相関することを確認した。

結論：我々は *EML4-ALK* 融合タンパクおよび変異型 EGFR が PI3K-AKT 経路と MEK-ERK 経路の活性化を介して PD-L1 発現を誘導することを示した。このことは driver oncogene が増殖シグナルの恒常的な伝達のみならず PD-L1 発現にも直接関与しがん免疫からの逃避を促していることを示唆する