

Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer

大田, 恵一

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

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



(別紙様式 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				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	小田 義直	
	副 査	九州大学	教授	吉開 泰信	
	副 査	九州大学	教授	中村 雅史	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

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。申請者らは癌原因遺伝子である *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。

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、免疫組織染色法を用いて解析した。

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。臨床検体の病理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。よって *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が示された。

以上から癌原因遺伝子が PD-L1 発現に直接関与し免疫寛容を促していることが示唆された。

以上の結果はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員会合議の結果、試験は合格と決定した。