

## Regulation of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by interleukin-1 $\beta$

平山, 藍子

<https://hdl.handle.net/2324/7157307>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



氏名： 平山 藍子

論文名： Regulation of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by interleukin-1 $\beta$

(インターロイキン-1 $\beta$ による非小細胞肺癌におけるPD-L1発現制御機構の解析)

区分： 甲

## 論文内容の要旨

背景：免疫チェックポイント分子Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) は様々な癌腫の多様な細胞に発現し、T細胞に発現するPD-1のリガンドとして働き免疫寛容を誘導する。進行期非小細胞肺癌においては、癌細胞に発現するPD-L1が抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体療法による臨床効果を予測するバイオマーカーとして用いられている。しかしながら、癌細胞上のPD-L1発現におけるサイトカインの詳細な分子制御機構は明らかでない。

方法：公開データベース解析による26種のサイトカインとPD-L1遺伝子発現の相関、並びに、single-cell RNA Sequence (scRNA-seq) による、非小細胞肺癌組織におけるサイトカイン遺伝子発現の網羅的な検索を行った。その結果、我々は、interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) を同定し、*in vitro*でIL-1 $\beta$ によるPD-L1発現制御機構の解析を行った。

結果：データベース解析により、9種類のサイトカインがPD-L1発現と有意な正の相関を示した。scRNA-seqのデータ解析により、マクロファージが発現するIL-1 $\beta$ は腫瘍微小環境に豊富に存在し、腫瘍の進行とともに発現量が増加していた。IL-1 $\beta$ 単独刺激により非小細胞肺癌細胞のPD-L1発現は穏やかに増加し、T細胞による細胞傷害活性を抑制した。IL-1 $\beta$ とPD-L1発現を正に制御することが知られるinterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )の併用刺激は、それぞれの単独刺激よりも非小細胞肺癌細胞のPD-L1発現を強く誘導した。IL-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ 併用刺激は、それぞれの単独刺激よりもmitogen-activated protein kinase (MAPK) であるextracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) のリン酸化とinterferon regulatory factor 1 (IRF1) の核内発現を強く誘導し、転写因子IRF1及びc-FosのPD-L1遺伝子プロモーター領域への結合を増強させた。MAPKシグナルの特異的な阻害剤はIL-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ 併用刺激によるPD-L1発現を抑制し、このPD-L1発現はIL-1 $\beta$ -MAPK経路に依存的であることが示唆された。

結論：我々の研究成果は、腫瘍微小環境に豊富に存在するIL-1 $\beta$ がIFN- $\gamma$ と協働し、MAPKシグナルの活性化を介して癌細胞上のPD-L1発現が増強することを明らかにした。PD-L1を介した抗腫瘍免疫抑制克服のためにIL-1 $\beta$ -MAPK経路を標的とした治療戦略が有望であることが示唆された。