

## 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

(別紙様式2)

氏名	平山 藍子
論文名	Regulation of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by interleukin-1 $\beta$
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中原 剛士 副査 九州大学 教授 小田 義直 副査 九州大学生体防御医学研究所 教授 福井 宣規

### 論文審査の結果の要旨

主論文内容の要旨：申請者らは、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。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、マクロファージが産生するIL-1 $\beta$ は腫瘍内に豊富に存在し、病期の進行とともに、産生量が増加していた。IL-1 $\beta$ 単独刺激により非小細胞肺癌細胞株上のPD-L1発現は穏やかに増加し、T細胞による細胞傷害を抑制したが、IL-1 $\beta$ とinterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )の同時刺激は、単独刺激よりもはるかに強くPD-L1発現を誘導した。IL-1 $\beta$ とIFN- $\gamma$ 同時刺激はmitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナルの活性を促し、その下流転写因子、Elk1、c-FosのPD-L1遺伝子プロモーター領域への結合を増強した。さらに、MAPKシグナルの特異的な阻害剤、及び、ERK1/2のKnock downによりIL-1 $\beta$ とIFN- $\gamma$ 同時刺激による相乗的なPD-L1発現誘導は抑制され、この相乗的な発現はIL-1 $\beta$ -MAPKに依存的であることが示唆された。

申請者らの研究成果は、腫瘍微小環境に豊富に存在するIL-1 $\beta$ がIFN- $\gamma$ と共働し、MAPKシグナルの活性化を介して癌細胞上のPD-L1発現を最大限に誘導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を標的とした治療戦略が有効であると考えられる根拠になると考えられる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。