

NECTIN4は非小細胞肺癌においてCD155の細胞表面発現を制御しPD-1阻害剤の耐性に関与する

水崎, 俊

<https://hdl.handle.net/2324/7363679>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 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 (4)



氏 名： 水崎 俊

論文名： NECTIN4 Regulates the Cell Surface Expression of CD155 in Non-Small Cell Lung Cancer Cells and Induces Tumor Resistance to PD-1 Inhibitors
(NECTIN4 は非小細胞肺癌において CD155 の細胞表面発現を制御し、PD-1 阻害剤の耐性に関与する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の登場により、非小細胞肺癌の治療戦略は大きく変化した。しかし治療が奏効する患者は限られており、ICI への耐性化は大きな課題で、新たな治療戦略を開発するためには耐性機序を解明することが重要である。

CD155 は免疫チェックポイント受容体 TIGIT の主要なリガンドで、CD155 が高発現の非小細胞肺癌患者では PD-1 阻害剤の効果が低いことが報告されている。すなわち、非小細胞肺癌において CD155 発現は PD-1 阻害剤の耐性に関与していることが示唆されている。そのため CD155 の発現制御機構を解明することは、PD-1/PD-L1 阻害剤の耐性克服や、新たな治療戦略の開発において重要であると考えられる。マウス細胞においては、ネクチンファミリーが CD155 の細胞表面発現制御に関与していることが報告されているが、ヒトにおけるネクチンファミリーによる CD155 の制御は報告されていない。そこで我々は、ヒト非小細胞肺癌においてネクチンファミリーが CD155 発現制御に関与しているかを評価した。本研究では、NECTIN4 が CD155 と相互作用し、細胞表面に共局在することによって CD155 の細胞表面での安定化をもたらすことを示した。マウスモデルでは、NECTIN4 を過剰発現させた癌細胞で CD155 の細胞表面発現が上昇し、抗 PD-1 抗体に対して耐性であることを示し、腫瘍浸潤リンパ球における TIGIT⁺CD8⁺T 細胞の抑制が確認された。さらに、抗 PD-1 抗体に抗 TIGIT 抗体を上乗せすることで、NECTIN4 過剰発現腫瘍における TIGIT⁺CD8⁺T 細胞の抑制がみられなくなり、抗腫瘍効果を示すことも見出した。これらの知見は、NECTIN4 が PD-1 阻害剤に対する耐性のマーカーとなることを示唆しており、NECTIN4 陽性悪性腫瘍に対して PD-1 阻害剤と CD155-TIGIT 経路を標的とする薬剤との併用が有効な治療法であることを示している。

