



Title	Intrinsic and Extrinsic Regulation of PD-L2 Expression in Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer(Abstract_論文要旨)
Author(s)	柴原, 大典
Citation	Journal of Thoracic Oncology, 13(7): 926-937
Issue Date	2018-03-27
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/42569
Rights	

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Intrinsic and Extrinsic Regulation of PD-L2 Expression in Oncogene-Driven
Non-Small Cell Lung Cancer

(ドライバー遺伝子変異陽性非小細胞肺癌における内因性および外因性のPD-L2発
現制御メカニズム)

氏名 柴原 大典 

正 常 気 道 上 皮 細 胞 に 強 制 発 現 さ せ る こ と で、
 PD-L2 の mRNA お よ び タ ン パ ク の 発 現 量 が mock 細 胞 と
 比 較 し 増 加 し た。 そ れ ぞ れ を 強 制 発 現 さ せ た
 安 定 細 胞 株 に お け る 増 加 し た PD-L2 の 発 現 は、
 EGFR の チ ロ シ ン キ ナ ー ゼ 阻 害 剤 (TKI) お よ び ALK の
 TKI 治 療 に よ り 抑 制 さ れ た。 次 に、 非 小 細 胞 肺
 癌 の 細 胞 株 を 用 い て、 PD-L2 の 発 現 を mRNA、 タ ン
 パ ク、 遺 伝 子 レ ベ ル で 解 析 し た と こ ろ、 活 性
 型 EGFR 遺 伝 子 変 異 ま た は EML4-ALK 融 合 遺 伝 子 を 有 す
 る 細 胞 株 で PD-L2 の 発 現 が 高 い 傾 向 を 示 し た。
 活 性 型 EGFR 遺 伝 子 変 異 陽 性 の PC-9、 H1975 細 胞 ま た
 は EML4-ALK 融 合 遺 伝 子 陽 性 の H2228 細 胞 に お い て、
 EGFR ま た は ALK の TKI 治 療、 お よ び そ れ ぞ れ の siRNA
 に よ る ノ ッ ク ア ウ ト で PD-L2 の mRNA お よ び タ ン パ
 ク の 発 現 量 が 低 下 し た。 さ ら に、 イ ン タ ー フ
 エ ロ ン - ガ ン マ (IFN- γ) が PD-L2 の 発 現 量 を 増 加 さ
 せ、 転 写 因 子 STAT1 の siRNA に よ る ノ ッ ク ア ウ ト
 が そ の PD-L2 の 発 現 増 加 を 抑 制 し た。 ま た、 ド
 ラ イ バ ー 遺 伝 子 変 異 に よ っ て 誘 導 さ れ る PD-L2
 の 発 現 は、 転 写 因 子 STAT3 お よ び c-FOS の siRNA に

よ	る	ノ	ック	アウト	で	減	少	し	た	。	IFN- γ	は	リン	酸					
化	STAT3	の	増	加	お	よ	び	c-FOS	の	核	内	移	行	を	増	加	さ		
せ	た	。																	
【	考	察	】																
我	々	は	活	性	型	EGFR	遺	伝	子	変	異	お	よ	び	EML4-ALK	融	合	遺	
伝	子	が	、	転	写	因	子	STAT3	お	よ	び	c-FOS	を	介	し	て	内		
因	性	に	PD-L2	の	発	現	を	制	御	し	て	い	る	こ	と	を	証	明	
し	た	。	ま	た	、	腫	瘍	微	小	環	境	に	お	い	て	重	要	な	サ
イ	ト	カ	イ	ン	で	あ	る	IFN- γ	が	、	STAT1	シ	グ	ナ	ル	を	介		
し	て	PD-L1	だ	け	で	な	く	PD-L2	の	発	現	を	外	因	性	に	も		
誘	導	し	て	い	る	こ	と	を	示	し	た	。	興	味	深	い	こ	と	に
STAT3	お	よ	び	c-FOS	は	IFN- γ	に	よ	る	外	因	性	の	シ	グ	ナ			
ル	に	も	関	与	し	て	い	る	可	能	性	が	あ	り	、	ド	ラ	イ	バ
一	遺	伝	子	変	異	陽	性	の	非	小	細	胞	肺	癌	は	、	共	通	の
転	写	因	子	に	よ	る	内	因	性	お	よ	び	外	因	性	の	PD-L2	発	
現	制	御	メ	カ	ニ	ズ	ム	を	有	し	て	い	る	と	考	え	ら	れ	る
本	研	究	は	、	非	小	細	胞	肺	癌	に	お	け	る	PD-L2	の	発	現	、
さ	ら	に	は	腫	瘍	微	小	環	境	に	お	け	る	複	雑	な	免	疫	逃
避	の	メ	カ	ニ	ズ	ム	を	解	明	す	る	一	助	と	な	る	で	あ	る
う	。																		