



Title	Intrinsic and Extrinsic Regulation of PD-L2 Expression in Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer(Review_審査要旨)
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	

平成 30年 7 月 31 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	柴原 大典
論文審査委員	審査日	平成 30年 7 月 17 日	
	主査教授	岸本 英博	
	副査教授	高橋 健造	
	副査教授	高見 直巳	
(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)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究の背景と目的： 免疫チェックポイント分子の一つである programmed cell death ligand 2 (PD-L2) は、癌細胞にも発現して癌の免疫逃避に関わっていることが報告されているが、PD-L2 の発現制御機構に関しての知見は少ない。本研究は、非小細胞肺癌における内因性および外因性 PD-L2 発現制御機構を解明することを目的とした。			
2. 研究内容： 日本人の肺癌において、活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異または <i>EML4-ALK</i> 融合遺伝子が癌遺伝子変異の 1 位、3 位を占める。そこで活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異または <i>EML4-ALK</i> 融合遺伝子を正常気道上皮細胞に強制発現させ RT - PCR および flow cytometry を用いて PD-L2 の mRNA およびタンパクの発現量を解析した。その結果、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。増加した PD-L2 の発現は、 <i>EGFR</i> のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) および <i>ALK</i> の TKI 治療により抑制された。また、活性型 <i>EGFR</i> 遺伝子変異または <i>EML4-ALK</i> 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、TKI 治療、およびそれぞれの siRNA によるノックダウンで PD-L2 の mRNA およびタンパクの発現量が抑制された。これらの PD-L2 の発現増加は、転写因子 STAT3 および c-FOS の siRNA によるノックダウンにより減少した。一方、PD-L1 の外因性誘導因子である IFN- γ が、PD-L2 の発現制御に関わるかを調べたところ PD-L2 の発現量を増加させ、IFN- γ 受容体のシグナル伝達下流にある転写因子 STAT1 の siRNA によるノックダウンにより発現増加が抑制された。加えて、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。 以上より、ドライバー遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌は、共通の転写因子 STAT3 と c-FOS による内因性および外因性の PD-L2 発現制御機構を有していると考えられ、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可能性を示唆した。			
3. 研究の成果の意義と学術的水準： 本研究の新規性は、非小細胞肺癌においてドライバー遺伝子の変異により PD-L2 の発現が増加し、チロシンキナーゼ阻害剤やノックダウンによりその発現増加が抑制されること。転写			

因子 STAT3 および c-FOS がドライバー遺伝子の変異による PD-L2 の発現増加に関わること。外因性因子として IFN- γ 受容体のシグナルが、STAT1、STAT3 と c-FOS を介して PD-L2 の発現増加に関わることを示した点である。本研究は、非小細胞肺癌の新規の治療法開発の可能性を示した研究であり、学位論文に十分値するものであると判断した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。