

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3066 号	氏名	田中 俊光
審査担当者	主 査	黒松 亮子	(印)
	副主査	ス下 亨	(印)
	副主査	蒲口 亮志	(印)
主論文題目： Anti-PD-L1 antibodies promote cellular proliferation by activating the PD-L1-AXL signal relay in liver cancer cells (肝細胞癌において抗 PD-L1 抗体は PD-L1-AXL シグナルを活性化することで細胞増殖を促進する)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、肝癌における hyper progressive disease の機序について cell line やモデルマウスを用い検討した臨床につながる有意義な論文である。種々の質の高い実験を積み重ね、腫瘍細胞膜上の PD-L1 と AXL の結合に糖鎖が関与していることを明らかにした点に対する学術的意義は高い。また、審査時の質問に対し適格に対応できていた点も評価に値する。以上の点から、学位授与にふさわしいと判断した。

論文要旨

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 投与により急速に腫瘍が増大する臨床例 (HPD) が散見されるが、その詳細なメカニズムは解明されていない。そこで我々は、抗 PD-L1 抗体が、直接的に肝癌細胞の増殖を促進することを見出し、その機序について検討した。

ヒト肝癌組織・細胞株における PD-L1 発現を評価した。PD-L1 ノックダウンおよび過剰発現株を樹立し、抗 PD-L1 抗体 (atezolizumab (Atz)、durvalumab (Dur)) 添加による細胞増殖能を評価した。PD-L1 と共役する RTK を探索するためにリン酸化 RTK array、免疫沈降を行った。NOD/SCID マウス皮下移植腫瘍モデルにて、Atz 投与による腫瘍増大を検証した。

免疫染色で、PD-L1 は低分化、肉腫様肝癌組織・細胞 (HAK5) で高発現していた。HAK5 では抗 PD-L1 抗体添加により細胞増殖が亢進したが、PD-L1 ノックダウンにてキャンセルされた。PD-L1 過剰発現にて Atz 刺激下の増殖が亢進した。蛍光免疫染色において細胞膜に発現する PD-L1 が Atz 刺激下での増殖亢進を示した。PD-L1 と共役する RTK として AXL を同定した。さらに AXL と PD-L1 は糖鎖依存的に複合体を形成していた。Xenograft モデルでは、対照群と比較して Atz 投与群で腫瘍体積が有意に増加した。

抗 PD-L1 抗体は PD-L1-AXL 複合体の安定化を介して細胞増殖を刺激することが示唆された。