

学位論文抄録

Trastuzumab upregulates programmed death ligand-1 expression
through interaction with NK cells in gastric cancer

(胃癌におけるトラスツズマブのNK細胞活性を介したPD-L1発現制御の解明)

山下 晃 平

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

Abstract of the Thesis

Background: The predictive significance of programmed death ligand 1 (PD-L1) for programmed death 1 (PD-1) inhibitors remains unclear in gastric cancer (GC) due to the dynamic alteration by treatments. We aimed to elucidate the effects of trastuzumab (Tmab) on PD-L1 expression in GC.

Methods: PD-L1 expression was evaluated by multicolor flow cytometry analysis after co-culturing GC cell lines and immune cells with Tmab. IFN- γ in the co-culture experiments was quantified. Immunohistochemistry (IHC) for PD-L1 expression using clinical samples was also performed to confirm PD-L1 alteration by Tmab.

Results: PD-L1 expression was significantly upregulated by Tmab in HER2-amplified GC cell lines co-cultured with peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). PD-L1 upregulation by Tmab was also observed in the GC cells co-cultured with NK cells in time-dependent manner, but not with monocytes. IFN- γ concentration in conditioned media from co-cultured PBMCs and NK cells with Tmab was significantly higher and anti-IFN- γ significantly suppress the Tmab-induced PD-L1 upregulation. IHC also suggested PD-L1 upregulation after Tmab treatment.

Conclusions: Tmab can upregulate PD-L1 expression on GC cells through interaction with NK cells. These results suggest clinical implications in the assessment of predictive significance of PD-L1 expression for PD-1 inhibitors.

学位論文抄録

[背景]

胃癌における programmed death ligand-1 (PD-L1)の programmed death 1(PD-1)阻害剤の治療効果予測マーカーとしての意義は未確立であり、治療による PD-L1 発現の動的変化が関与していると考えられる。本研究は、Trastuzumab が胃癌の PD-L1 発現に与える影響を明らかにすることを目的とした。

[方法]

HER2 陽性胃癌細胞株と末梢血単核球細胞を共培養し、Trastuzumab 曝露後の PD-L1 発現の変化を Multicolor flow cytometry で解析した。さらに、PD-L1 発現を上昇させる液性因子として IFN- γ に注目し、共培養上清中の IFN- γ 濃度を測定した。また、Trastuzumab 使用前後の臨床検体を用いた PD-L1 の免疫組織染色を行い、PD-L1 発現の変化を検討した。

[結果]

HER2 陽性胃癌細胞株と末梢血単核球細胞との共培養に Trastuzumab を曝露することで、HER2 陽性胃癌細胞株の PD-L1 発現は有意に上昇した。さらに、単球との共培養では同様の PD-L1 発現上昇は認めなかったが、NK 細胞との共培養では Trastuzumab 曝露により同様の PD-L1 発現上昇を認めた。末梢血単核球細胞及び NK 細胞と HER2 陽性胃癌細胞株の共培養上清中の IFN- γ 濃度は、Trastuzumab 曝露により有意に上昇しており、IFN- γ 阻害により PD-L1 発現は抑制された。臨床検体を用いた免疫組織学的評価でも PD-L1 の上昇が示唆された。

[結論]

Trastuzumab は、NK 細胞との相互作用を介して胃癌細胞の PD-L1 発現を上昇させる。本研究により、胃癌における PD-L1 発現の PD-1 阻害剤の治療効果予測のバイオマーカーとしての意義を考慮する上で、前治療の影響を評価すべきであるということが示唆された。