

# 山下晃平氏の学位論文審査の要旨

## 論文題目

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)

背景:胃癌におけるprogrammed death ligand-1(PD-L1)発現の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、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曝露後の胃癌細胞におけるPD-L1発現の変化をMulticolor flow cytometryで解析し、PD-L1発現を上昇させる液性因子として共培養上清中のIFN- $\gamma$ 濃度を測定した。また、臨床検体を用いてTrastuzumab治療前後でのPD-L1免疫染色を行った。

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- $\gamma$ 濃度は、Trastuzumab曝露により有意に上昇しており、IFN- $\gamma$ 阻害によりPD-L1発現は抑制された。また、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。

審査では、1)胃癌の治療戦略をたてる上で、生検の臨床的意義は？2)組織型・分化度と今回の結果との関連は？3)Fcレセプターの影響は？Fc blockの効果は確認したか？4)IFN- $\gamma$ は生体内ではT細胞からの発現多いが検討しているか？5)患者にとってPD-L1発現は上昇した方が良いか？6)マクロファージだけをみるのは特異的すぎるのでは？7)NK細胞のみで、なぜこういったことが起きるのか？8)HER2陰性でPD-L1発現誘導されない理由は？9)HER2陰性で腫瘍微小環境を変える戦略は？10)胃癌におけるリキッドバイオプシーの展望は？など各審査員より複数の質問がなされ、今回の報告に関する質問に対して、概ね適切な回答が得られた。

本研究では、TrastuzumabがNK細胞との相互作用を介して胃癌細胞のPD-L1発現を上昇させることを証明している。胃癌におけるPD-L1発現のPD-1阻害剤の治療効果予測マーカーとしての意義および新たな治療戦略を考える上で重要な研究であり、博士(医学)の学位授与に値すると評価した。

審査委員長 消化器内科学担当教授

田中靖人