

【目的】 大腸癌の約15%はミスマッチ修復機構欠損 (dMMR)・マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) を示し、高い免疫原性と免疫細胞浸潤を伴うが、癌細胞表面の PD-L1、免疫細胞上の PD-1 などの免疫チェックポイント分子高発現により、T 細胞応答は抑制されている。dMMR/MSI-H 大腸癌に対しては、PD-1/PDL1 を標的とした免疫療法が高い奏効率を示す。癌細胞 PD-L1 の詳細な発現制御機構は十分に解明されていない。本研究は、dMMR/MSI-H 大腸癌における免疫抑制的微小環境下で、PD-L1 発現制御に関連するマイクロ RNA を同定し検証することを目的とする。

【方法】 TCGA から得た 260 例の RNA シークエンスによる網羅的マイクロ RNA 発現データ、および複数のマイクロ RNA 標的予測アルゴリズムを組み合わせることで、PD-L1 を標的とするマイクロ RNA を抽出する。候補マイクロ RNA、miR-148a-3p を HCT116 および SW837 の 2 つの細胞株に過剰発現させ、細胞機能とともに miR-148a-3p 過剰発現に伴う PD-L1 発現変化を qRT-PCR、ウエスタンブロット、フローサイトメトリーで評価する。癌細胞と T 細胞の共培養モデルを用いて、miR-148a-3p 過剰発現による T 細胞アポトーシスを評価する。

【結果】 網羅的解析を用いて、PD-L1 発現と逆相関し、かつ dMMR/MSI-H 大腸癌で発現低下しているマイクロ RNA 候補のなかから、PD-L1 mRNA の 3' UTR を標的とし得るマイクロ RNA として miR-148a-3p を同定した。大腸癌細胞株に miR-148a-3p を過剰発現させることで、細胞増殖能やコロニー形成能の低下やアポトーシスの増加を認め、miR-148a-3p の癌抑制的機能が確認された。HCT116 および SW837 の 2 つの細胞株において、miR-148a-3p 過剰発現により、mRNA・タンパク・細胞表面レベルでそれぞれ PD-L1 発現が抑制されることを確認した。さらに miR-148a-3p 過剰発現は、IFN- γ 投与下に誘導された癌細胞表面 PD-L1 発現をより強力に抑制した。大腸癌細胞株と T 細胞の共培養モデルを用いることで、癌細胞における miR-148a-3p 過剰発現が T 細胞に対する細胞障害性を低下させることを見出した。

dMMR/MSI-H 大腸癌において、PD-L1 を制御する候補マイクロ RNA の抽出

