

【目的】 免疫チェックポイント阻害剤を用いた癌免疫療法が注目されている。これまで癌細胞における PD-L1 発現誘導に関しては相当な研究がある。一方、チェックポイント作動には、癌細胞、免疫細胞間の『免疫シナプス』形成が必要である。機能的シナプスは初期衝突部に存在する PD-1/PD-L1 間の結合だけで形成されるのではなく、接触部への PD-1/PD-L1 集積、形質膜や細胞骨格などの構造的リモデリングが必要である。免疫シナプス形成やその際の PD-1 動態に関してはある程度研究が進んでいるが、癌細胞における PD-L1 動態やその制御機構に関しては十分には解明されていない。また、免疫チェックポイント阻害剤の多くは、PD-1 や PD-L1 などに対する抗体であるが、このような抗体治療法の障害として細胞表面蛋白質に結合した抗体が、エンドサイトーシスされ分解されてしまうことも知られている。このような幾つかの観点から、癌細胞における PD-L1 動態制御の理解は、その発現制御と共に今後の癌免疫学発展における重要課題である。

私達はこれまでに癌の浸潤転移・治療抵抗性を駆動する低分子量 G 蛋白質 ARF6 とその下流シグナル因子 AMAP1 を軸とするシグナル経路を見出し、詳しく研究してきた。本経路はチロシンキナーゼ型増殖因子受容体や三両体 G 蛋白質受容体によって活性化され、癌細胞に対する増殖因子やリゾフォスファチジン酸などの様々な刺激と悪性度進展とをつなぐものである。ARF6 や AMAP1 を始めとする本経路構成因子群は、乳癌、腎癌（腎明細胞癌）、膵癌（膵管癌）、肺癌（肺腺癌、小細胞肺癌）、頭頸部癌、悪性黒色腫に認められ、それらの異常な高発現は患者悪性予後と高い統計的有意差を示す。本 ARF6 経路が浸潤転移や放射線・薬剤抵抗性を促進することは既に報告したが、最近、PD-L1 ダイナミクスも制御することを見出した。本研究はその分子詳細の解明を行い、ARF6 経路が駆動する癌免疫回避の分子実態を明らかにすることを目的とする。

【方法】 ARF6 経路による PD-L1 ダイナミクス制御の分子の詳細を解析した。その為、まず ARF6、AMAP1 が癌細胞に異常高発現し活性化されることの分子機構を解析し、同定された因子群が PD-L1 ダイナミクスや免疫回避に関連するかを調べた。ヒト膵管癌細胞、マウス膵管癌モデル細胞、および、マウス個体実験を併用し、多角的多面的に解析した。

【結果】 膵癌ドライバー変異である KRAS 癌遺伝子産物が ARF6 と AMAP1 の蛋白質異常発現の原因であり、一方、同じくドライバー変異である TP53 癌遺伝子産物が ARF6 の活性化促進因子であった。その際、蛋白質異常発現は mRNA 翻訳因子 eIF4A/4E の活性促進を介するものであり、ARF6 は膵癌危険因子として知られている血小板由来増殖因子 (PDGF) の受容体によって活性化され、活性化にはメバロン酸経路、特に、geranylgeranyl transferase-II (GGT-II) が必須であった。これらはいずれも PD-L1 動態制御に関与した。動物実験も行い、本 ARF6-AMAP1 経路は癌免疫回避の根幹経路であることを明らかにした。

癌細胞に発現する PD-L1 の動態制御とその阻害における分子標的群

