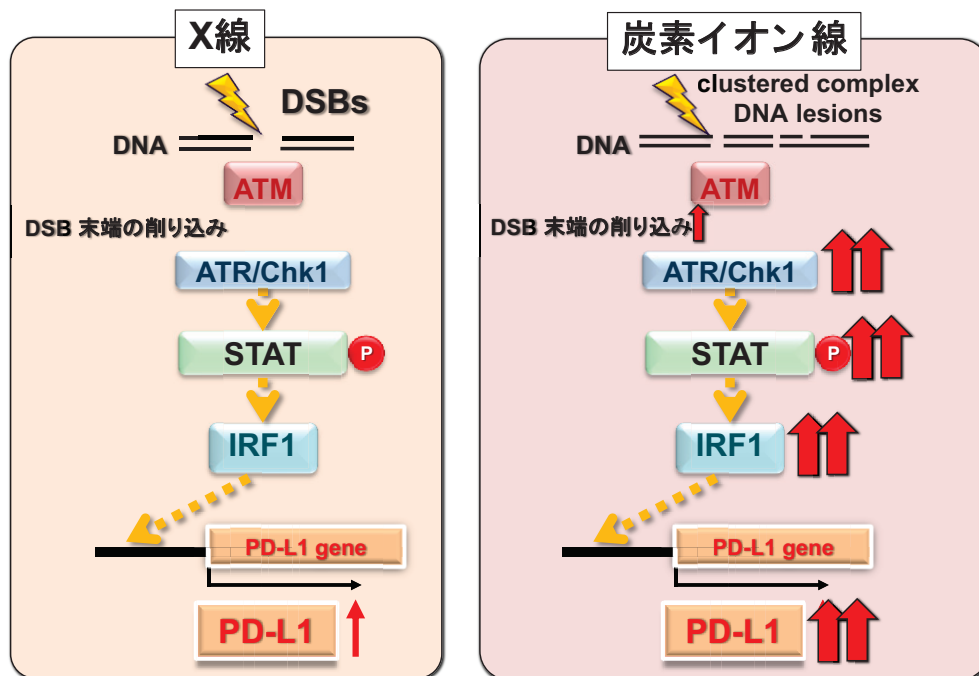


【目的】免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-1/PD-L1 抗体治療は、新たながん治療の柱として世界的に大きな注目を集めている。しかし抗 PD-1/PD-L1 抗体単独では、高い有効性が得られるのは一部の患者に限られることも明らかになってきた。そのため、放射線治療や化学療法といった従来のがん治療との併用による効果の増感が期待される。さらに複数の臨床試験から、抗 PD-1/PD-L1 抗体は、PD-L1 発現率が高い腫瘍に対し特に有効であることが報告されている。これまでの研究から、放射線治療が腫瘍細胞の PD-L1 発現を誘導することが明らかになってきた。一方で、その詳細な分子機構の解明は不十分であった。我々はこれまでに、放射線 (X 線) 照射を受けたがん細胞における DNA 二本鎖切断 (double-strand break : DSB) 後の DNA 修復シグナル応答に着目し、DNA 損傷依存的な PD-L1 発現制御機構を報告した。そこで本研究では、X 線に加え、重粒子線照射による DNA 損傷応答に着目し、重粒子線照射後に誘発されるがん細胞膜表面上の PD-L1 発現調節機構の解明を目指した。

【方法】ヒト腫瘍細胞株である U2OS、MCF-7、HCT116 を用いて、炭素イオン線照射後の PD-L1 発現を解析した。炭素イオン線照射は、群馬大学重粒子線医学研究センターにて行った。PD-L1 発現における DNA 損傷シグナル (ATR、Chk1) の関与に着目し、それぞれの阻害剤を、炭素イオン線および X 線照射の 30 分前に投与した。PD-L1 発現レベルは Western blot、Flow cytometry、リアルタイム PCR にて解析した。

【結果】本研究の結果から、炭素イオン線照射後に PD-L1 発現が誘導されることが明らかになった。またこの PD-L1 発現は、X 線と同様、ATR/Chk1 といった DNA 損傷シグナルと、その下流での STAT-IRF1 経路を介して制御されることを解明した。炭素イオン線照射では X 線よりも複雑な DNA 損傷が誘導されるため、同経路は強く活性化され、それによって、X 線よりも高度に PD-L1 発現が誘導されると考えられた。

炭素イオン線照射後の PD-L1 発現制御経路モデル



H Sato, et al. Nat commun. 2017