

論文内容の要旨

Lysosomal degradation of PD-L1 is associated with immune-related adverse events during
anti-PD-L1 immunotherapy in NSCLC patients

非小細胞肺癌患者における抗 PD-L1 抗体治療による免疫関連有害事象と
PD-L1 リソソーム分解との関連

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野・細胞生物学分野

大学院生 高野竜太郎

Frontiers in Pharmacology, volume15, 2024 May 10 掲載

【背景】

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) によって発症する免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE) を予測するリキッドバイオマーカーは今のところ知られていない。可溶性 PD-L1 (soluble PD-L1: sPD-L1) には PD-1 受容体に結合するもの (PD-1-binding sPD-L1: bsPD-L1) としないものがある。本研究では、手術適応となった胃癌患者と ICI 治療を受けた非小細胞肺癌患者における sPD-L1 と bsPD-L1 の関係と irAE との関連について調べた。

【方法】

手術前の胃癌患者 117 名と ICI 治療前および治療 2 ヶ月後の非小細胞肺癌患者 72 名から採血し、血漿中の sPD-L1、bsPD-L1、matrix metalloprotease (MMP) および炎症性サイトカイン濃度を ELISA により測定した。また、マウスに抗 PD-1 または抗 PD-L1 抗体を投与し、血中 sPD-L1 濃度を ELISA により、抗 PD-1/PD-L1 抗体の局在を免疫組織化学染色により調べた。

【結果】

sPD-L1 は胃癌患者の 76.9%(90/117 名)、非小細胞肺癌患者の 8.3%(6/72 名)で検出され、bsPD-L1 は胃癌患者の 14.5%(17/117 名)、非小細胞肺癌患者の 22.2%(17/72 名)で検出された。血漿中の sPD-L1 濃度は IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α および IL-6 濃度と相関し、bsPD-L1 濃度は MMP13、MMP3 および IFN- γ 濃度と相関した。非小細胞肺癌患者において、bsPD-L1 濃度は ICI 治療前後で変化がみられなかったが、sPD-L1 濃度は抗 PD-L1 抗体治療後に上昇し、irAE 発症との相関がみられた。動物モデルにおいて、投与された抗 PD-L1 抗体は F4/80 陽性マクロファージ内のリソソームに局在し、血中 sPD-L1 濃度の上昇が観察された。抗 PD-L1 抗体投与によって誘導された sPD-L1 産生は、マクロファージの除去およびクロロキンによるリソソーム分解の阻害により、抑制された。

【結論】

以上の結果から、抗 PD-L1 抗体はマクロファージ上の PD-L1 に結合して細胞内に取り込まれ、リソソーム分解により sPD-L1 が産生されることが示唆された。さらに血漿 sPD-L1 は irAE 発症を非侵襲的に予測するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。