

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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
大学院生 高野 竜太郎
Frontiers in Pharmacology. 2024 May 10;15:1384733.掲載
DOI:10.3389/fphar.2024.1384733

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。

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 metalloproteinase (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。

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。また血漿中の 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。

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。

二次審査においては、血中 sPD-L1 と癌の予後および ICI 治療効果、免疫学的有害事象の発症時期および発症臓器との関係、抗 PD-L1 抗体を内在化するメカニズムなどに関して質疑がなされ、いずれの質問に対しても的確な回答が得られた。

本研究は、悪性腫瘍の ICI 治療において免疫学的有害事象の発症を非侵襲的に予測しうることを示した、臨床的意義のある研究であると結論された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。