

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 宮沢 亜矢子

論 文 題 目

Regulation of PD-L1 expression by matrix stiffness in lung cancer cells

(肺がん細胞株における基質硬度による PD-L1 発現の制御)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場 博司 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 


名古屋大学教授

委員

横井 香平 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

固形がんの特徴として、「硬い」という機械特性があり、この特性は、肺がん組織を構成する細胞外基質が硬いことに由来する。また、PD-L1 は、肺がんを含むがん細胞の免疫逃避機構において、重要な役割を果たしている。本研究においては、異なる硬さの基質上で、ヒト肺腺癌細胞株を培養し、PD-L1 発現に対する基質硬度の影響について検討した。軟らかい基質、及び、非足場依存状態においては、硬い基質と比較して、PD-L1 の蛋白発現が低下した。また、基質硬度の増加に伴い、actin stress fiber 形成の増加を伴う細胞増殖能が亢進した。PD-L1 の siRNA 1 を細胞に導入すると、actin stress fiber 形成を抑制せずに、細胞増殖が低下した。Cytochalasin D を添加すると、actin 重合が阻害され、PD-L1 の蛋白発現も低下した。以上より、基質硬度は、actin stress fiber 形成を介して、PD-L1 発現を制御し、がん微小環境である基質硬度が肺がん細胞の PD-L1 発現を増強することで、腫瘍の免疫逃避や増殖につながるという肺がん進行の機序が示唆された。





本研究に関して、以下の点について議論した。

- 1、PD-L1 の発現は、既報で多種のメカニズムの関与が報告されている。その一つである MAPK pathway のうち、JNK や p38 といったキナーゼは、アクチンの reorganization に関与することが知られている。F-actin と PD-L1 発現の関連メカニズムについては、さらに検討が必要だが、JNK や p38 などの PD-L1 の発現を促進するキナーゼの関与が推測される。
- 2、PD-L1 発現制御のメカニズムとしては、本報告による基質硬度以外にも、微小環境因子や、MAPK カスケード、免疫細胞など種々の経路が報告されている。非足場依存状態では、がん細胞は基質硬度を感知しないため、血行性転移などの非足場依存状態での進展時は、基質硬度以外の因子による制御メカニズムが働いていると考えられる。胸水や血液中での PD-L1 発現については、現在検討中である。
- 3、本研究においては、基質硬度による肺腺癌細胞の PD-L1 発現制御について、報告した。基質硬度は、線維化を形成する腫瘍においては、PD-L1 発現を制御する因子となるが、扁平上皮癌などの線維化を形成しにくい癌種においては、基質硬度以外の微小環境因子や MAPK などの因子、免疫細胞によって制御されると考えられる。

本研究は、基質硬度による PD-L1 発現制御のメカニズムについて、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	宮沢 亜矢子
試験担当者	主査	久場 博司  副査 ₁ 豊岡 伸哉 		
	副査 ₂	横井 香  指導教授 長谷川 好規 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. F-actinからPD-L1発現が増強されるメカニズムについて 2. がん細胞の非足場依存的な進展における事象との関連について 3. 扁平上皮癌など低硬度な基質硬度の癌種との関連について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				