

論 文 内 容 要 旨

題目 PD-L1 upregulation in myeloma cells by panobinostat in combination with interferon- γ
(インターフェロン- γ と協調したパノビノスタットによる骨髄腫細胞のPD-L1発現誘導)

著者 Masami Iwasa, Takeshi Harada, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Mohannad Ashtar, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Kengo Udaka, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Shuji Ozaki and Masahiro Abe

平成31年 Oncotarget に掲載予定

内容要旨

難治性造血器腫瘍である多発性骨髄腫に対する新規治療として抗体医薬を用いた免疫療法が注目されている。Histone deacetylase (HDAC)阻害薬は抗体医薬の標的である骨髄腫細胞のCD38などの抗原発現を増強させるため、抗体医薬とHDAC阻害薬の併用による治療効果の向上が期待されている。免疫療法では賦活された免疫細胞からinterferon (IFN)- γ が産生され免疫反応を媒介するが、その一方で、IFN- γ は腫瘍細胞に免疫チェックポイント分子programmed cell death-1 ligand-1 (PD-L1)の発現を誘導する。そこで、免疫療法におけるHDAC阻害薬併用の影響を明らかにするために、IFN- γ の存在下でのHDAC阻害薬による骨髄腫細胞のPD-L1発現調節機序を検討した。

汎HDAC阻害薬パノビノスタットやclass1 HDAC選択的阻害薬MS-275は骨髄腫細胞上にNKG2D ligandであるULBP2/5/6やMICA/Bなどの細胞障害関連因子の発現を増強するとともにPD-L1の発現も増強した。IFN- γ が共存するとこれらのHDAC阻害薬による骨髄腫細胞のPD-L1発現誘導がさらに増強したが、IFN- γ はULBP2/5/6やMICA/Bの発現誘導には影響しなかった。IFN- γ は骨髄腫細胞のSTAT1をリン酸化し、STAT1の標的遺伝子であるSTAT1自身やIRF1およびPD-L1の発現を誘導した。骨髄腫細胞のSTAT1あるいはIRF1の発現をshRNAで抑制すると、IFN- γ によるPD-L1の発現誘導がほぼ消失したことより、IFN- γ はSTAT1-IRF1経路を介しPD-L1発現を誘導すると考えられた。一方、これらのHDAC阻害薬は単独では骨髄腫細胞のSTAT1-IRF1経路には影響しなかったが、IFN- γ 受容体(IFN- γ R1)の発現を増強し、IFN- γ による骨髄腫細胞のSTAT1活性化とそ

様式(8)

の標的遺伝子である *STAT1* や *PD-L1* の発現を著明に増加させた。IFN- γ による PD-L1 の発現誘導に対するパノピスタットの増強効果は shRNA による *STAT1* 遺伝子発現抑制にて消失した。従って、HDAC 阻害薬はヒストンアセチル化により骨髄腫細胞に PD-L1 を発現誘導するとともに、IFN- γ の存在下では IFN- γ 受容体の発現亢進を介し IFN- γ -STAT1 経路を増強し、骨髄腫細胞の PD-L1 発現をより強く惹起させると考えられた。

以上の結果より、抗腫瘍免疫療法では活性化された免疫担当細胞から放出される IFN- γ が腫瘍環境内に増加しているが、抗腫瘍免疫療法に HDAC 阻害薬を併用する場合、腫瘍細胞の PD-L1 発現が増強し免疫療法の効果を減弱させる可能性が考えられる。HDAC 阻害薬による免疫療法の増強法の開発のためには PD-L1/PD-1 系阻害薬の併用の検討が必要と思われる。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1417 号	氏名	岩佐 昌美
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 高山 哲治 副査 久保 宜明		

題目 PD-L1 upregulation in myeloma cells by panobinostat in combination with interferon- γ
 (インターフェロン- γ と協調したパノビノスタットによる骨髄腫細胞の PD-L1 発現誘導)

著者 Masami Iwasa, Takeshi Harada, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Mohannad Ashtar, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Kengo Udaka, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Kumiko Kagawa, Shuji Ozaki and Masahiro Abe
 平成 31 年発行 Oncotarget に掲載予定
 (主任教授 安倍 正博)

要旨 Histone deacetylase (HDAC) 阻害薬は抗体医薬の標的である抗原の発現増強作用などを有するため、抗体医薬と HDAC 阻害薬の併用による治療効果の向上が期待されている。免疫療法では賦活された免疫細胞から interferon (IFN)- γ が産生され免疫反応を媒介するが、その一方で IFN- γ は腫瘍細胞に免疫チェックポイント分子 programmed cell death-1 ligand-1 (PD-L1) の発現を誘導する。そこで、申請者は免疫療法における HDAC 阻害薬併用の影響を明らかにするために、IFN- γ の存在下での HDAC 阻害薬による骨髄腫細胞の PD-L1 発現に及ぼす影響を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 汎 HDAC 阻害薬パノビノスタットや class1 HDAC 選択的阻害薬 MS-275 は骨髄腫細胞上に NKG2D ligand である ULBP2/5/6 や

MICA/B などの細胞障害関連因子の発現を増強するとともに PD-L1 の発現も増強した。IFN- γ が共存するとこれらの HDAC 阻害薬による骨髄腫細胞の PD-L1 発現誘導がさらに増強したが、IFN- γ は ULBP2/5/6 や MICA/B の発現誘導には影響しなかった。

2. IFN- γ は骨髄腫細胞の STAT1 をリン酸化し、STAT1 の標的遺伝子である *STAT1* 自身や interferon regulatory factor 1 (*IRF1*) および *PD-L1* の発現を誘導した。骨髄腫細胞の *STAT1* あるいは *IRF1* の発現を shRNA で抑制すると、IFN- γ による PD-L1 の発現誘導が消失した。これらの HDAC 阻害薬は単独では骨髄腫細胞の STAT1-IRF1 経路には影響しなかったが、IFN- γ 受容体の発現を増強し、IFN- γ の共存下では骨髄腫細胞の STAT1 の活性化とその標的遺伝子である *STAT1* や *PD-L1* の発現を著明に増加させた。
3. パノビスタットによる IFN- γ 共存下での PD-L1 の発現増強効果は shRNA による *STAT1* 遺伝子の発現抑制にて消失した。

以上の結果より、HDAC 阻害薬は、ヒストンアセチル化により骨髄腫細胞に PD-L1 を発現誘導するとともに、IFN- γ 受容体の発現誘導を介し、IFN- γ の存在下では IFN- γ -STAT1 経路を増強し、骨髄腫細胞の PD-L1 発現をより強く惹起させることが示唆された。従って、HDAC 阻害薬による免疫療法の増強法の開発のためには PD-1/PD-L1 阻害薬の併用などの工夫が必要と思われる。本研究は腫瘍免疫療法の発展に寄与するものであり、その意義は大きく学位授与に値すると判定した。