

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893112

研究課題名(和文) 卵巣癌における免疫抑制分子PD-L1の発現制御機構と機能的意義の解明

研究課題名(英文) Expression control mechanism and function of immunosuppressive molecule PD-L1 in ovarian cancer

研究代表者

安彦 郁 (Abiko, Kaoru)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20508246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣癌臨床検体の免疫染色を行ったところ、腫瘍間質内のCD8陽性リンパ球と腫瘍のPD-L1発現が強く相関していた。マウス卵巣癌モデルにおいて、腫瘍細胞のIFN- $\gamma$ 受容体を発現抑制すると、腫瘍のPD-L1発現が減弱し、腫瘍内へのCD8陽性リンパ球浸潤が増え、腫瘍の増殖が抑えられ、マウスの生存期間が延長した。以上より、生体内では、腫瘍間質内リンパ球が分泌するIFN- $\gamma$ により腫瘍のPD-L1発現がおこり、腫瘍上皮内へのリンパ球浸潤を妨げて腫瘍増殖が起こっていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In ovarian cancer clinical samples, the number of CD8-positive cells in cancer stroma was strongly correlated to PD-L1 expression on the tumor cells. In mouse models, depleting IFNGR1 resulted in lower level of PD-L1 expression in tumor cells, increased number of tumor-infiltrating lymphocytes, inhibition of tumor growth, and longer survival.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：卵巣癌 免疫 PD-L1 リンパ球 インターフェロンガンマ 腹膜播種

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は腹膜播種を起こしやすく、予後不良の疾患である。現状の化学療法では再発が起りやすく、新しい治療法の開発が強く求められている。  
 PD-L1 は、腫瘍細胞上に発現し、宿主のリンパ球上に発現した受容体 PD-1 と結合することにより、リンパ球に抑制性シグナルを伝達し、免疫抑制に働く分子である。  
 卵巣癌の腫瘍微小環境において、腫瘍細胞の PD-L1 発現がどのように制御されているかについてはわかっていなかった。

2. 研究の目的

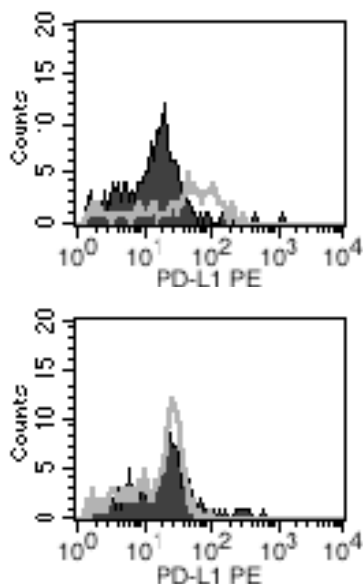
卵巣癌、特に腹膜播種における腫瘍細胞の PD-L1 発現と免疫細胞との関係を明らかにする。  
 リンパ球が分泌する IFN- $\gamma$  (インターフェロン)- に着目し、腫瘍の PD-L1 発現と微小環境の IFN- $\gamma$  との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

卵巣癌患者の腹水中の腫瘍細胞の PD-L1 発現をフローサイトメトリーで調べる。IFN- $\gamma$  を添加した前後で変化があるかどうかを調べる。  
 また、卵巣癌の臨床検体の免疫染色を行い、腫瘍内のリンパ球浸潤と腫瘍の PD-L1 発現について検討する。  
 最後に、マウス卵巣癌腹膜播種モデルを用いて、腫瘍細胞への IFN- $\gamma$  シグナルを変化させて、腫瘍微小環境の免疫状態および腫瘍の増大への影響を調べる。

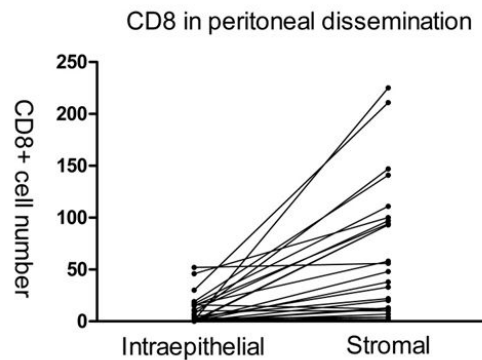
4. 研究成果

卵巣癌患者腹水中の腫瘍細胞 (CD326 陽性) における

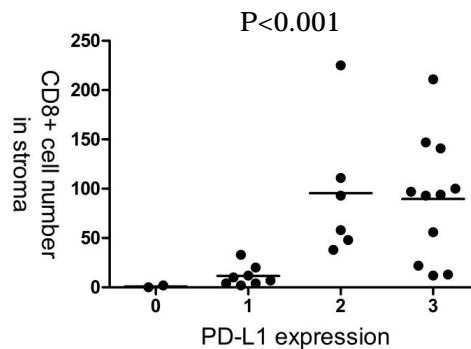


PD-L1 発現は、陽性の症例と陰性の症例があったが、陰性の症例も、IFN- $\gamma$  を添加することによって PD-L1 発現が誘導されること

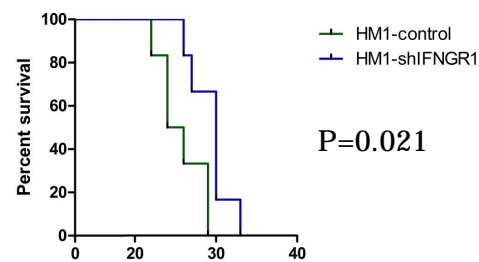
とを確認した (左下図の上段が添加後で下段が添加なし)。



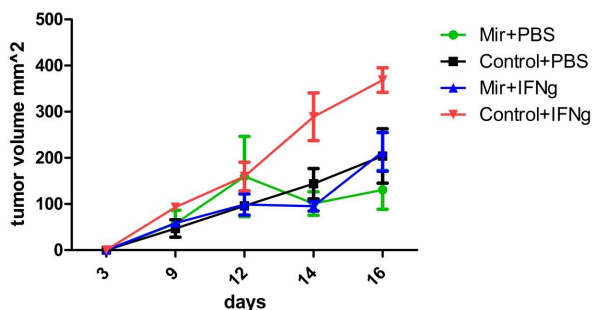
卵巣癌原発巣と腹膜播種巣の臨床検体を用いた免疫染色の結果、卵巣癌腹膜播種において、腫瘍間質内の CD8 陽性リンパ球が非常に多く (上図)、また、その数は腫瘍の PD-L1 発現と強く相関していた (下図)。



マウス卵巣癌腹膜播種モデルにおいて、腫瘍細胞の IFNGR1 (インターフェロン受容体 1) の発現を抑制したところ、腫瘍細胞の PD-L1 発現が低下し、腫瘍内へ浸潤する CD8 陽性リンパ球数も低下し、腫瘍の増大は抑制され、マウスの生存期間が延長した (下図)。



一方で、皮下腫瘍に IFN- $\gamma$  を投与すると、腫瘍の PD-L1 発現が強くなり、腫瘍増大も速くなったが、この変化は PD-L1 の発現抑制によって完全に打ち消された (次ページ図)。  
 以上の結果から、卵巣癌腹膜播種の微小環境では、間質内の CD8 陽性リンパ球から分泌された IFN- $\gamma$  が腫瘍細胞上の PD-L1 発現を誘導し、リンパ球の腫瘍内への浸潤を抑制することで免疫逃避と腫瘍増大につながっていることが示唆された。



この結果は、今後抗 PD-1 抗体療法が効果を上げるためには、腫瘍局所の IFN- $\gamma$  の状態が重要であることを示している。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

IFN- $\gamma$  from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer.

Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M. Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1501-9. doi: 10.1038/bjc.2015.101. Epub 2015 Mar 31. PMID:25867264

〔学会発表〕(計 5 件)

第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 26 年 4 月 18 日～20 日

「卵巣癌腹膜播種の PD-L1 発現は、間質内のリンパ球が分泌する IFN- $\gamma$  により誘導される」

安彦郁、松村謙臣、濱西潤三、堀川直城、Jin Peng、村上隆介、山口建、馬場長、小西郁生、万代昌紀

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会； H26 年 7 月 17 日～19 日

「卵巣癌腹膜播種において IFN- $\gamma$  は PD-L1 発現を誘導し、腫瘍を増大させる」

安彦郁、松村謙臣、濱西潤三、堀川直城、村上隆介、山口建、馬場長、吉岡弓子、小西郁生、万代昌紀

第 73 回日本癌学会学術総会、H26 年 9 月 25 日～27 日

シンポジウム "Immune checkpoint PD-1 signal; the metastatic promotion of ovarian

cancer and the target of new treatment strategy"

濱西潤三、万代昌紀、松村謙臣、安彦郁、Jin Peng、馬場長、山口建、小西郁生

第 73 回日本癌学会学術総会、H26 年 9 月 25 日～27 日

「卵巣癌微小環境において間質内リンパ球が分泌する IFN- $\gamma$  は癌細胞の PD-L1 発現を規定する」  
安彦郁、松村謙臣、濱西潤三、堀川直城、村上隆介、馬場長、山口建、小西郁生、万代昌紀

第 43 回日本免疫学会学術集会 平成 26 年 12 月 10 日-12 日

“IFN- $\gamma$  secreted from lymphocytes induces PD-L1 expression on cancer cells and promotes ovarian cancer progression”

Kaoru Abiko, Noriomi Matsumura, Junzo Hamanishi, Naoki Horikawa, Ryusuke Murakami, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Ikuo Konishi, and Masaki Mandai

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/>  
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~obgy/intro.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

安彦 郁 (ABIKO Kaoru)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：20508246

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし