

要 旨

近年、この PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントを標的とするモノクローナル抗体が開発されて、悪性黒色腫や非小細胞肺癌、腎細胞がん、胃がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫などの様々な悪性腫瘍に対して有効であることが報告されている。特に、進行がんに対しても劇的な効果を示すことがあるだけでなく、一部の腫瘍に対しては長期の寛解を誘導するために、大変脚光を浴びている。生理的には、PD-L1 分子は、T 細胞に発現する PD-1 受容体と結合し、T 細胞の機能を抑制することを通して、免疫システムの内平衡の維持に関与している。一方、がん細胞では、この分子を過剰発現させることにより、このような機能を悪用し、免疫システムからの攻撃の回避に寄与している (図1)。しかし、がん細胞で PD-L1 が過剰発現するメカニズムについては未解明の部分が多い。

このような流れの中で、我々は、HTLV-1 レトロウイルスが関与する予後不良な末梢性 T 細胞リンパ腫である成人 T 細胞白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATL) における網羅的遺伝子解析、および米国 the Cancer Genome Atlas (TCGA) から公開されている次世代シーケンスデータの解析により、ATL を含む 13 種類の悪性腫瘍において、PD-L1 遺伝子の 3' -非翻訳領域 (3' -UTR) の欠損を引き起こすゲノムの構造異常が存在することを明らかにした (図2)。この構造異常は、染色体の欠失や逆位、転座、重複など様々な異常を含んでいたが、その異常のタイプに関わらず、全例で PD-L1 3' -UTR の欠損と同時に顕著な PD-L1 の発現上昇を認めた。さらに、実験的にも、CRISPR-Cas9 ゲノム編集による PD-L1 3' -UTR 異常の導入により顕著な PD-L1 高発現が誘導されること、マウス腫瘍退縮モデルにおいて PD-L1 3' -UTR 異常により免疫回避および腫瘍増殖が促進されることが確認された。これらの結果は、3' -UTR 異常による PD-L1 の恒常的活性化が腫瘍化のドライバー異常として機能することを示唆している。

本講演では、我々が見出した PD-L1 ゲノム異常および関連する知見について概説し、その腫瘍化における役割を議論する。

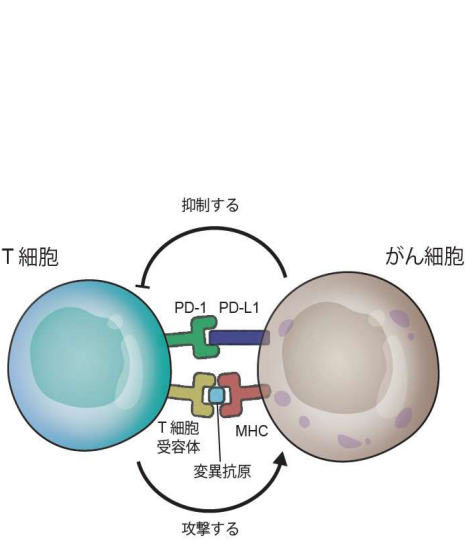


図1 PD-1/PD-L1 経路を介する免疫回避

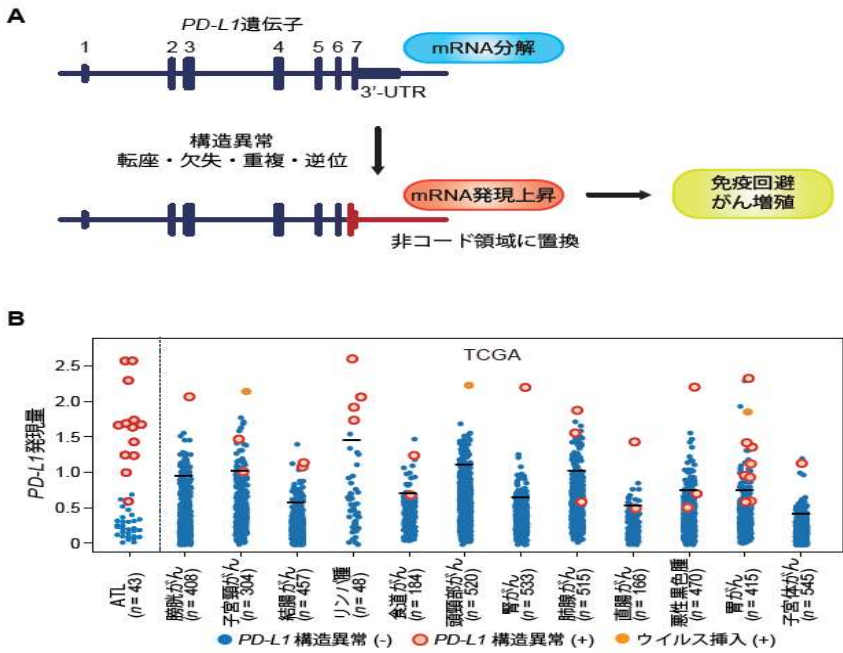


図2 様々な悪性腫瘍における PD-L1 3'-UTR 異常

参考文献

1. Takeda Y, **Kataoka K (co-first)**, Yamagishi J, Ogawa S, Seya T, Matsumoto M. A TLR3-Specific Adjuvant Relieves Innate Resistance to PD-L1 Blockade without Cytokine Toxicity in Tumor Vaccine Immunotherapy. *Cell Rep*, 19:1874-1887, 2017
2. Kogure Y, **Kataoka K (corresponding)**. Genetic alterations in adult T - cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*, 2017 (in press)
3. Seki M, Kimura S, Isobe T, Yoshida K, Ueno H, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Lin L, Kon A, Suzuki H, Shiozawa Y, **Kataoka K**, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Masuda K, Kawamoto H, Ohki K, Kato M, Arakawa Y, Koh K, Hanada R, Moritake H, Akiyama M, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Oka A, Hayashi Y, Takagi M, Manabe A, Ohara A, Horibe K, Sanada M, Iwama A, Mano H, Miyano S, Ogawa S, Takita J. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 2017 (in press)
4. Koya J, **Kataoka K**, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Miyoshi H, Shirahige K, Kurokawa M. DNMT3A R882 mutants interact with polycomb proteins to block haematopoietic stem and leukaemic cell differentiation. *Nat Commun*, 7:10924, 2016
5. **Kataoka K**, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*, 534:402-406, 2016
6. **Kataoka K**, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T, Yasunaga J, Totoki Y, Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O, Aburatani H, Watanabe T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, Ogawa S. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet*, 47:1304-1315, 2015
7. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, **Kataoka K**, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*, 47:458-468, 2015
8. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, **Kataoka K**, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*, 373:35-47, 2015
9. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, **Kataoka K**, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, Ogawa S. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science*, 344:917-920, 2014
10. **Kataoka K**, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Kobayashi H, Shimabe M, Arai S, Nakagawa M, Imai Y, Kumano K, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, Kurokawa M. Evf1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J Exp Med*, 208:2403-2416, 2011