

## バイオマーカー

藤本清秀

Kiyohide FUJIMOTO

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 教授

## はじめに

免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がん治療は大きく変わりつつある。ただし免疫チェックポイント阻害剤単剤で臨床効果が得られる患者は20～40%であり、併用療法でも半数程度にとどまるため、レスポナーか否かを判定し層別化するバイオマーカーの同定が求められている。さらに免疫チェックポイント阻害剤では従来とは異なる自己免疫疾患関連副作用 (immune-related adverse events : irAE) の発現がみられることから、重篤なirAEが予想される患者を明らかにするためのバイオマーカーについても同定が急がれる。

本稿では、腎細胞癌 (renal cell carcinoma : RCC) および尿路上皮癌における免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーについて概説する。

## バイオマーカーとしてのPD-L1発現

PD-1受容体は活性化によりT細胞表面に発現し、PD-L1あるいはPD-L2と結合する。PD-L1/PD-L2は通常抗原提示細胞の表面上に発現し、PD-1とともにT細胞応答の抑制因子として機能している<sup>1)</sup>。抗PD-1抗体が効果を発揮するためには、がん組織にPD-L1分子が発現していることが重要な要素と考えられており<sup>2)</sup>、PD-L1はレスポナーか否かを判断するバイオマーカーとしても注目されている。

## 1. RCCにおけるPD-L1発現

理論的にはがん組織でPD-L1が発現しているほうが免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待されるため、RCCにおいてもPD-L1発現例では標準治療薬との効果の差は大きくなると考えられていた。実際、進行RCCに対してエベロリムスとニボルマブの効果を検証した第II相試験では、PD-L1高発現群では低発現群に比べて無増悪生存期間 (PFS)、奏効率、全生存期間 (OS) ともに有意に改善がみられたが<sup>3)</sup>、第III相試験 CheckMate-025 ではPD-L1高発現群のほうがPD-L1低発現群よりもOS中央値が短く、またPD-L1の発現の程度に関わらずエベロリムス群よりもニボルマブ群で良好な結果となった<sup>4)</sup>。

つまり、がん組織でのPD-L1発現レベルと臨床効果の間には相関がみられるものの、レスポナーを同定する確実なバイオマーカーとはいえないことが明らかとなっている。これは、PD-L1発現が一過性であること、炎症性サイトカインによって発現が大きく変化すること、がん組織内でのPD-L1発現が不均一であることなどが原因として考えられる<sup>5)</sup>。1カ所・1回のみを検体を用いたPD-L1の検索ではその発現を正確に評価することは困難であり、PD-L1の正確な測定方法の確立やカットオフ値の設定が求められる。

進行性RCCに対するニボルマブ+イピリウムマブの併用療法と標準治療であるスニチニブを比較した CheckMate-214試験では、International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) リ