

バイオマーカー

⑤【腎細胞癌】VEGF, Treg, MDSCを中心に

高原大志

Taishi TAKAHARA

愛知医科大学病理診断科 助教

都築豊徳

Toyonori TSUZUKI

愛知医科大学病理診断科 教授

腎細胞癌治療の現状

腎細胞癌は限局例に対しては外科的切除が効果的であるが、20～40%が再発する。再発患者および転移症例にはおもに薬物療法が推奨されている。最新のEAUガイドライン(European association of urology guidelines)ではチロシンキナーゼ阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint inhibitor: ICI)を用いた治療法が標準療法として提示されている¹⁾。腎細胞癌にはいくつかの組織型があり、それぞれ異なる遺伝子異常の組み合わせによって生じ、固有の臨床経過を示す。近年、免疫機能を調節する分子であるPD-1(programmed cell death-1)もしくはPD-L1(programmed cell death 1-ligand 1)を標的とするICIによる抗腫瘍効果が示されてきており²⁾、腎細胞癌を含めた種々のがん種に適応されている。抗PD-1抗体であるニボルマブ単剤および抗CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)抗体であるイピリムマブとの併用などが従来の化学療法より効果的であるとする報告がなされている^{3, 4)}。近年ではチロシンキナーゼ阻害剤であるアキシチニブと抗PD-1抗体であるペムブロリズマブ、もしくは抗PD-L1抗体であるアベルマブの併用の有用性が報告されている^{5, 6)}。抗VEGF(vascular endothelial growth factor)抗体であるベバシズマブとPD-L1抗体であるアテゾリズマブの併用の有用性が報告されている⁷⁾。しかしながら、これらのICIの抗腫瘍効果機序は未解明な点が多いのが現状である。

本稿では、ICI治療におけるバイオマーカー、とくに

VEGF、制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)およびmyeloid-derived suppressor cells(MDSC)について、最新の研究をもとに解説する。

腎細胞癌における VEGF と免疫環境との関係

淡明細胞型腎細胞癌はユビキチンリガーゼであるVHL(von Hippel Lindaw)遺伝子と強い関連があり、約9割の症例でVHL遺伝子の機能欠失型遺伝子異常が報告されている⁸⁾。VHL遺伝子の不活性化の結果として、VEGF、PDGF(platelet derived growth factor)、EGF(epidermal growth factor)などの産生が増加する。これらのサイトカインにより腫瘍血管新生が亢進することが知られている⁹⁾。このほかにもアンジオポエチン(Ang-1)、アンジオポエチン(Ang-2)も血管新生に関連する因子で、とくにAng-2は新生血管増生に強く関与するとされる¹⁰⁾。従来使用されているチロシンキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤などは血管新生を抑制することが主たる抗腫瘍効果であるが^{10, 11)}、これらの単独治療には限界があるのが現状である¹²⁾。

ICIの登場により、難治性腎細胞癌の一部が根治可能な状況となってきた。それに伴って腫瘍内の免疫機序が近年急激に解明されている。そのなかでとくに注目されているのがTregおよびMDSCである。MDSCは正常の生体組織にはほとんど存在しないが、慢性炎症やがんに伴って増加することが知られている¹³⁾。以前はあまり顧みられていなかったが、VEGFおよびAng-2の存在は、腎細胞癌腫瘍内微小環境でのTregなどの免疫担当細胞のみならず、CTLA-4やPD-1/PD-L1発現