

What's
New



免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測の展望

Prospects for predicting the therapeutic effect of immune checkpoint inhibitors

各務 博

埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科教授

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は多くのがん腫において特徴的な抗腫瘍効果を示す。一部の症例において従来の治療で得ることが困難とされていた長期生存効果を示す一方、ほとんど効果のない症例がみられる。このようにきわめて大きな治療効果の差を生むメカニズムの詳細はいまだ明らかではない。しかし、抗腫瘍免疫は着実に解明されつつある。本稿では、メカニズムに基づいた治療効果予測の現状と展望を述べたい。

腫瘍細胞を用いた効果予測

1. 腫瘍PD-L1

Programmed death-1 (PD-1) 阻害薬は、PD-1により抑制されたT細胞機能を復活させることをその機序としている。言い換えればPD-1依存性T細胞機能抑制が存在すること自体がPD-1阻害薬効果の必須条件となる。PD-1がT細胞のT cell receptor (TCR), CD28のリン酸化を阻害するにはPD-ligand 1 (PD-L1) またはPD-L2と結合する必要がある。腫瘍上PD-L1発現は、肺がんに対するペムブロリズマブ治療において腫瘍PD-L1発現は効果予測性を示し、本邦で承認されたバイオマーカーとなった¹⁾。一方、PD-L1陰性の症例でも一定の確率で高いPD-1阻害薬効果が得られることが示された。PD-L1をノックアウトした腫瘍に対してPD-1阻害薬効果が損なわれないなど、腫瘍上PD-L1はPD-1依存性T細胞機能抑制に必須ではないことが示された²⁾³⁾。腫瘍PD-L1単独でT細胞機能抑制が行われていないことは、バイオマーカーとしての限界に繋がっている。

2. 腫瘍遺伝子変異量 (TMB)

ICIが良好な臨床効果を示してきたメラノーマや肺がんは、外因性発がんと呼ばれ紫外線や喫煙などによる遺伝子変異の蓄積により生じ、多くの遺伝子変異を有している。PD-1阻害薬の効果が芳しくない大腸がんのなかでも、microsatellite instability (MSI) が認められる症例ではPD-1阻害薬の有効性が高い⁴⁾。これは、遺伝子変異修復機能が破綻し遺伝子変異量が大きいと説明され、MSIが認められる他がん腫でもPD-1阻害薬の奏効が報告されている⁵⁾。抗腫瘍免疫を惹起するがん抗原は遺伝子変異により変

化したペプチド配列であると考えられ、がん細胞の遺伝子変異量は一定のICI治療効果予測性能を有している。しかし、がん抗原となるためには、がん細胞が有する遺伝子変異に、①アミノ酸配列の変化があるか→②プロテアソームで分解された後ペプチドとしての主要組織適合抗原への結合能があるか→③ペプチド主要組織適合抗原複合体としての胸腺選択されたT細胞がもつTCRとの結合能があるか→④エフェクターT細胞への分化誘導能があるか、など多くのハードルが存在しており、単純な遺伝子変異量 (TMB) 測定で得られる予測性能は限定的であることがわかっている。

免疫細胞を用いた効果予測

以上のように、腫瘍細胞を用いた効果予測は一定の性能を発揮するものの、本質的なT細胞免疫現象を予測する域に到達することは難しかった。これに対して、直接免疫細胞を評価することで効果予測をしようとする試みがなされている。

1. 腫瘍局所T細胞免疫評価

肺がん局所に存在するPD-1高発現CD8⁺ T細胞の存在比がPD-1阻害薬効果を予測したと報告されている⁶⁾。また、メラノーマに浸潤しているT細胞クラスターを探索した結果、PD-1⁺TIM-3⁺という形質を有するCD8⁺ T細胞クラスターと、Th1様CD4⁺ T細胞クラスターがICI効果と相関することが見出された⁷⁾。また、腫瘍局所のPD-1陽性制御性T細胞 (Treg) とPD-1陽性CD8⁺ T細胞の存在比を用いてPD-1阻害薬効果を予測した報告がなされている。これは、PD-1陽性Tregが多く存在すると、PD-1阻害薬によって逆に免疫抑制効果を惹起することを利用している。

2. 腫瘍局所抗原提示細胞評価

PD-L1を発現してT細胞機能を抑制しているのは、腫瘍細胞だけではなく、抗原提示細胞が重要であるとする多くの報告がなされている²⁾³⁾。臨床においても、乳がんや頭頸部がんでは腫瘍上PD-L1発現と腫瘍間質免疫細胞上PD-L1発現を同時測定した数値を用いた効果予測が用いられている。