

## 転移・再発乳癌における免疫関連マーカーの意義

三好康雄

兵庫医科大学乳腺・内分泌外科教授

### はじめに

早期乳癌の予後には、癌に対する免疫応答が関与している。例えば化学療法を施行したTN (estrogen receptor : ER陰性・human epidermal growth factor receptor2 : HER2陰性)乳癌やHER2陽性乳癌では、局所における腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocytes : TILs)が治療効果と相関することが示されている<sup>1)</sup>。また、末梢血の好中球・リンパ球比(neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR)は、有意に予後と相関する<sup>2)</sup>。一方、転移・再発乳癌における薬物療法や予後に免疫応答がどの程度関与しているのか、この点に関する報告は少ない。TILsやNLRを含めた免疫関連マーカーは、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor : ICI)の効果と相関する。さらに近年の研究結果から、免疫関連マーカーは化学療法や抗HER2療法の効果とも関連する可能性が示唆されている。本稿では転移・再発乳癌における免疫関連マーカーのうち、TILsとNLRを中心に効果予測因子としての有用性を検証する。

### 1) 転移・再発乳癌における免疫応答

転移・再発症例においても癌に対する免疫応答が生じていることは、ICIの有効性からも明らかである。乳癌においては腫瘍遺伝子変異量(tumor mutation burden : TMB)が比較的少なく<sup>3)</sup>、ICI単剤での効果は限定的である。しかし、PD-L1に対する抗体薬のア

テゾリブマブと化学療法nab-パクリタキセルの併用は、TNの転移・再発乳癌の1次療法として有効であることが報告された<sup>4)</sup>。サブグループ解析の結果ICIの併用が有効であったのは、腫瘍に浸潤した免疫細胞においてprogrammed cell death ligand 1 (PD-L1)の発現が陽性(1%以上)の群であった。この事実は、免疫応答の状況は各腫瘍において必ずしも同一ではなく、個々の免疫応答状況を反映するバイオマーカーの必要性を示唆する。

### 2) 転移・再発乳癌の薬物療法の治療効果に免疫応答は関与するか？

術前化学療法における病理学的完全奏効とTILsが相関することから<sup>1)</sup>、化学療法の治療効果の一部は免疫応答を介していると推測される。マウスの移植モデルにおいてT-DM1を投与すると生存期間が延長する。その際、T-DM1と同時にCD4、CD8に対する抗体でヘルパーT細胞(CD4陽性)、細胞障害性T細胞(CD8陽性)を枯渇すると、T-DM1の効果は半減した<sup>5)</sup>。この結果は、T-DM1の効果にT細胞を介した免疫応答が関与することを示唆する。では、どのようなメカニズムで薬物療法の治療効果に関与するのであるか？ 化学療法の主な抗腫瘍効果は、乳癌に対する直接的な細胞障害である。しかし、パクリタキセルは制御性T細胞を減少させ<sup>6)</sup>、ドセタキセルは骨髄由来の抑制細胞(myeloid derived suppressor cell : MDSC)を低下させることがマウスモデルで示されている<sup>7)</sup>。また、エリブリンが投与されたヒトの検体で、制御性T細胞(forkhead box P3 : FOXP3陽性)の減少が治療