

バイオマーカー ②【肺癌】

各務 博

Hiroshi KAGAMU

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

肺癌患者に対するニボルマブ単剤治療がわが国で承認されて3年たった。抗programmed cell death-1 (PD-1)抗体のラインアップとしてペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、抗programmed cell death-ligand1 (PD-L1)抗体としてデュルバルマブが登場し、今後は、化学療法、放射線治療、抗cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)抗体などとの併用の時代に突入していくことが予想されている。免疫チェックポイント阻害剤治療の特筆すべき効果は、進行期であっても長期生存を生む可能性を有していることである。併用療法は、この確率を少しでも上げることをおもな目的にしているが、長期生存効果を司る細胞分子メカニズムおよび効果予測バイオマーカーはいまだに解明されていない。

1. PD-1-ligand1 (PD-L1)

PD-L1発現率が高い肺癌は抗PD-1抗体の抗腫瘍効果が高い傾向がある¹⁻³⁾。免疫組織化学法により解析された腫瘍上PD-L1は、わが国で保険承認された抗PD-1抗体のバイオマーカーである。しかし、腫瘍PD-L1<1%で効果が認められる症例はまれではない⁴⁾。基礎的なマウスモデルでも、PD-L1をノックダウンした腫瘍に対して抗PD-1抗体の効果が損なわれないことが示され、PD-L1を発現する細胞として抗原提示細胞が重要であることが示唆されている⁵⁾。また、PD-1のもう1つのリガンドとしてPD-L2が機能している可能性も残されている。抗PD-1抗体にとって、PD-1を発現す

るT細胞とPD-L1/PD-L2を発現する細胞が重要であることはいうまでもないが、その詳細はいまだ明らかであるとはいえない。

2. tumor mutation burden (TMB)

腫瘍遺伝子変位量(tumor mutation burden : TMB)が抗腫瘍免疫において意義をもつ理由は、がん細胞の遺伝子変異産物が“がん抗原のソース”と考えられているからにほかならない^{6,7)}。少なくとも、①アミノ酸配列の変化、②プロテアソーム分解後ペプチドとしての主要組織適合抗原への結合能、③ペプチド主要組織適合抗原複合体としてのT細胞レセプターとの結合能、④エフェクターT細胞への分化誘導能、などの条件を満たした一握りの遺伝子変異が、がん抗原として機能すると考えられている。もし、すべての遺伝子変異産物から同じ確率でがん抗原となるエピトープが選ばれるのであれば、TMBからがん抗原の数を推定することが可能である。しかし、メルケル細胞癌では、遺伝子変異総量にかかわらずメルケル細胞ポリオマウイルス(Merkel-cell polyomavirus)陽性症例で抗PD-1抗体奏効確率が高いことが示された⁸⁾。A. Snyderらは、抗CTLA-4抗体により臨床効果が得られメラノーマ患者の腫瘍浸潤CD8⁺T細胞が認識しているアミノ酸配列には一定のパターンがあること、これに類似する配列はウイルスや細菌に存在することを示した⁹⁾。これらの結果は、感染性微生物に近いアミノ酸配列は数が少なくとも効率よくがん抗原として機能することを示唆している。また、N. McGranahanらは、がん細胞に共通する遺伝子変異が、抗PD-1抗体効果と強く関連し