

マルホ皮膚科セミナー

2023年1月30日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑩ 教育講演34-4

メラノーマのバイオマーカーアップデート」

熊本大学大学院 皮膚病態治療再建学講座
教授 福島 聡

バイオマーカーとは

今回は、メラノーマのバイオマーカーについて最新情報をお話しします。

はじめに、あらためて私たちの診療におけるバイオマーカーとは一体どういうものでしょうか？バイオマーカーといっても様々な種類があります。

疾患の診断に用いる、診断マーカー、薬剤に関連した特定の分子で患者を選別する、患者層別マーカー、メラノーマにおいては BRAF 遺伝子変異解析がこれに当たります。

BRAF 遺伝子変異があれば、BRAF 阻害剤が使えますから、この場合、治療に直結するバイオマーカーといえます。

その他にも、特定の治療によらない疾病の経過を予測する、予後マーカー、臨床試験のエンドポイントを代用する、代替マーカー、治療への反応をみる、モニタリングマーカー、薬物の安全性、毒性を評価する、安全性・毒性マーカーなどがあります。

今回は治療による効果を予測する、予測マーカーについて、特に、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測マーカーについてお話しします。

バイオマーカーとは？

BRAF 変異解析

- 診断マーカー：疾患の診断に用いる
- 患者層別マーカー：薬剤に関連した特定の分子で患者を選別
- 予後マーカー：特定の治療によらない疾病の経過を予測する
- 代替マーカー：臨床試験のエンドポイントを代用
- モニタリングマーカー：治療への反応をみる
- 安全性・毒性マーカー：薬物の安全性、毒性を評価
- 予測マーカー：特定の治療による効果を予測する

免疫チェックポイント阻害薬の
効果予測マーカー

バイオマーカーの重要性

そもそも、がんの診療において、バイオマーカーがなぜ必要なのでしょうか？理由として、現在がん免疫療法が抱える問題点と目指すべき未来が挙げられます。

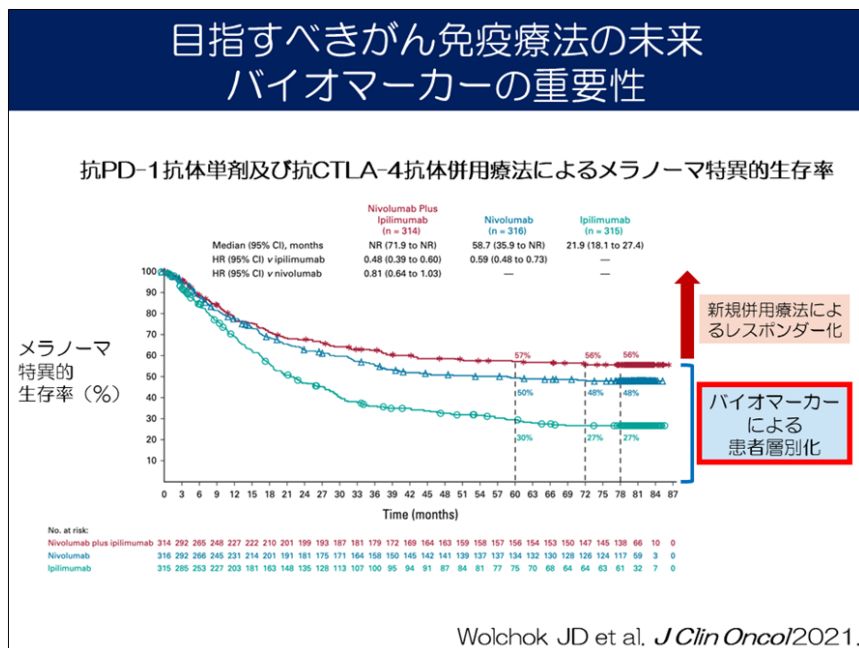
極論ですが、ある治療で全ての患者さんが治るのであれば、効果予測バイオマーカーは必要ありません。現状、進行期メラノーマの患者さんはどれくらい治るようになったのでしょうか？抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用という今ある最強の免疫チェックポイント阻害薬のコンビネーションによる 5 年生存率は、海外の治験データで 57% となっています。

免疫チェックポイント阻害薬が出てくる前は、ダカルバジンという抗がん剤しかなかったのですが、その長期奏効率は 2% と言われていました。それに比べると免疫チェックポイント阻害薬が登場して、進行期メラノーマの治療成績は劇的に改善したことがわかります。しかし、裏を返せば、まだ半数の患者さんはまだ治せていないということでもあります。

2010 年代は、BRAF 阻害剤や MEK 阻害剤、そして抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体といった薬剤が続々と登場する新薬ラッシュがありました。しかし残念ながら、ここ数年、新たなブレイクスルーはありません。今後 10 年、おそらく抗 PD-1 抗体ががん免疫治療の主演でありつづけると思いますが、私たちが目指すべきは、残り半数の患者さんを治す新しい抗 PD-1 抗体との併用療法を探すことです。そして、同じくらい重要なのが、免疫チェックポイント阻害薬が効く患者さんと効かない患者さんをバイオマーカーによって層別化することだと思えます。

免疫チェックポイント阻害薬は、患者さんによって劇的に効くかと思えば、まったく効かない場合もあります。副作用がまったくでない患者さんもいれば、致命的な副作用を起こしてしまう患者さんもいます。これは免疫システムの多様性のせいです。感染症で人類が全滅しないために、免疫システムが多様性を獲得してきたわけですから、やむをえないことだともいえます。しかし、せめて効果をなんとか薬剤の投与前に予測できないか、ということがとても重要なわけです。

現在、全世界を上げて研究者が免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカー研究を行っています。これまでに 13,000 報以上の論文があり、2022 年だけで 2,300 以上の論文が



出ています。では一体、免疫チェックポイント阻害薬に対するバイオマーカーのトレンドはどうなっているのか、ということをお今回解説していきます。

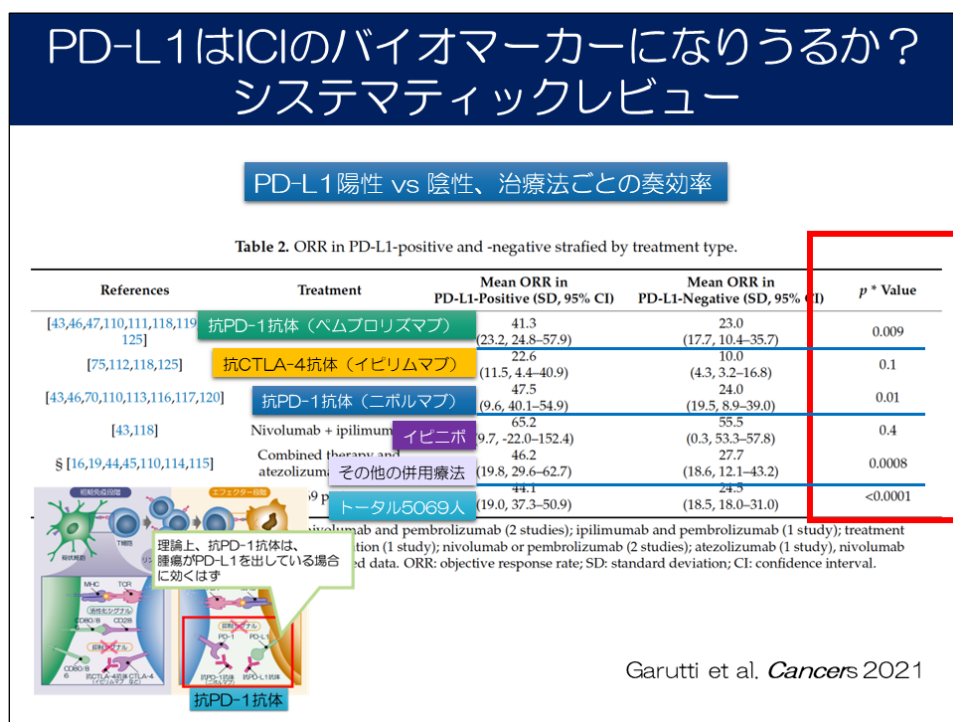
PD-L1の有用性

現在、免疫チェックポイント阻害薬には抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体と2つの薬剤がありますが、主役は抗PD-1抗体の方です。抗PD-1抗体は、がん細胞が出す抑制分子であるPD-L1が、がんを殺すために腫瘍局所に寄ってきたキラーT細胞が出しているPD-1というレセプターにくっつくのを阻害して効果を発揮します。つまり、免疫のブレーキシステム

をがんが悪用しているところを、そのブレーキを阻害し、免疫を活性化させて、がんを攻撃する、という仕組みです。そこで当然、考えられるのは、がん細胞のPD-L1の発現がバイオマーカーになるのではないか、ということです。

この点に関して、最近、これまでの研究結果をまとめたシステマティックレビューが出たので、その結果をご紹介します。結論から申しますと、PD-L1はバイオマーカーとしてそれなりに有効ではあるが、十分ではない、ということになります。これまでの論文の結果をまとめてみると、がん細胞のPD-L1がでていいると抗PD-1抗体が効きやすい、という論文と、あまり関係ない、という論文があります。しかし、有効か無効か、という線引きをした場合、どちらかといえば有効、という論文が多いようです。一方、抗CTLA-4抗体で治療された群には有意な相関はありませんでした。ですから結論として、がん細胞のPD-L1の発現は、抗PD-1抗体の奏効率と関係がある、といえます。しかし、判断が難しいのは、ではPD-L1の発現がなければ抗PD-1抗体が効かないのかということ、効く患者さんは一定数います。つまり、バイオマーカーとして有効ではあるが、十分ではない、ということになります。

なぜ、そのようなことが起きるのでしょうか？ここにはPD-L1発現の検出方法に関する限界があります。PD-L1の発現は生検組織の免疫染色で判定しますが、これは腫瘍のご



く一部を観察しているにすぎません。同じ腫瘍の中でもある部分は陽性なのに、別の部分では陰性ということはありません。また、PD-L1 の発現は腫瘍の微小環境によって変化します。つまり、あくまで生検した時点での発現をみているという限界があります。以上のことから、現時点での考えとしては、メラノーマにおける PD-L1 発現はバイオマーカーとしてある程度有用だが、しかし単独では十分ではない。他のバイオマーカーと組み合わせるべき、ということになります。

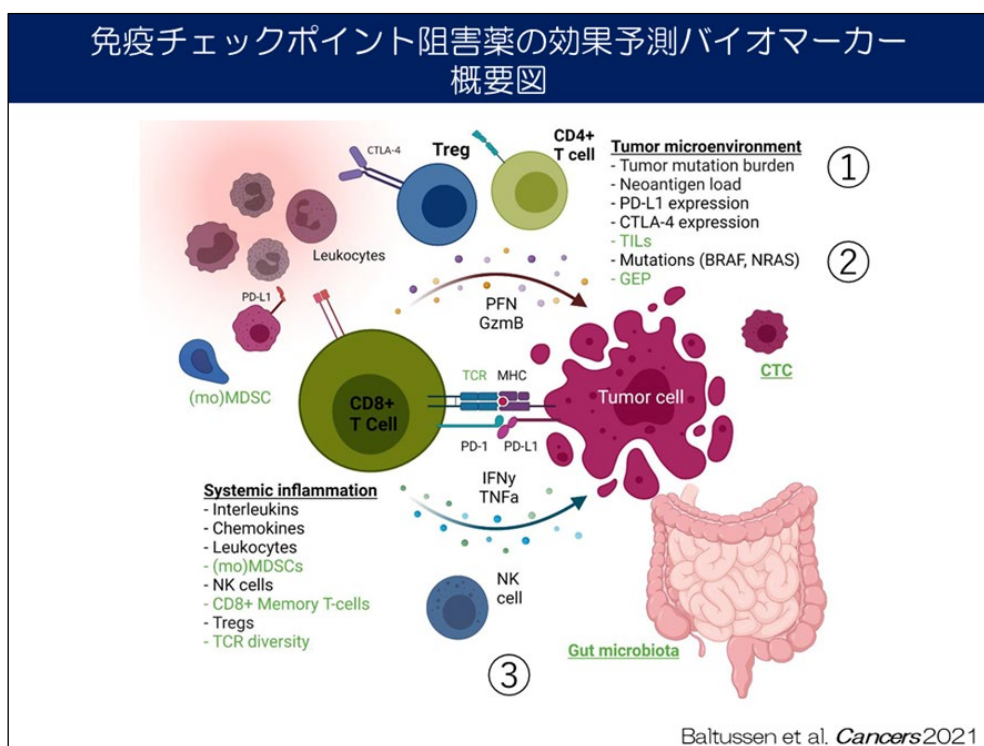
その他のバイオマーカー

では、その他にはどのようなバイオマーカーが有望視されているのでしょうか。

大きくわけて3つあります。1つ目はがん細胞側のバイオマーカーである TMB です。2つ目は、腫瘍微小環境に関するバイオマーカーで、腫瘍浸潤リンパ球すなわち TIL などがこれにあたります。3つ目が全身性バイオマーカーで、血液中の様々な因子や腸内細菌叢などです。これらについて説明していきます。

1つ目のバイオマーカー候補の TMB とは、tumor mutation burden の略で、がん細胞が持っている腫瘍遺伝子変異の量を表します。TMB が高いと、がんにおいて体細胞変異が蓄積し、免疫応答を誘導する腫瘍特異抗原すなわちネオ抗原が多く産生されることになります。そうすると、キラーT細胞ががん細胞を敵だと認識しやすくなります。

2つ目のバイオマーカー候補は腫瘍微小環境に関するバイオマーカーで、腫瘍浸潤リンパ球すなわち TIL などがこれにあたります。TIL は tumor infiltrating lymphocytes の略です。腫瘍に浸潤したリンパ球すなわち TIL の数が少ないということは、がん細胞が免疫系からなんらかのシステムで逃げてしまっている、ということになりますので、免疫療法は効きません。TIL の有無は、実際の患者さんの転移巣の生検をして病理学的に簡単に観察できますが、難しいのは TIL の質の問題です。システマティックレビューでも、MDSC : myeloid-derived suppressor cells という免疫抑制系の細胞が腫瘍に集まってき



てしまっている場合は、治療が効かないことが示されています。また、腫瘍微小環境における免疫関連の遺伝子発現を網羅的に調べる遺伝子発現プロファイル (gene expression profile: GEP) という考え方があります。腫瘍微小環境において、炎症性の遺伝子が上がってれば、そのがんは免疫学的に'hot'な状態にあるということであり、免疫療法は効きやすいということになります。

3つ目のバイオマーカー候補は、全身性バイオマーカーで、血液中の様々な因子や腸内細菌叢などになります。血液バイオマーカーとしては、先ほど腫瘍に浸潤してきていることが問題だった MDSC が血液中でも増えている場合、奏効率が悪いと言われています。一方で、CD8 陽性のメモリーT 細胞が多い、あるいは T 細胞レセプターのレパートリーが多いと奏効する、など報告がありますが、いずれもまだまだ結論を出すには、解析された症例数が十分でないと考えられています。腸内細菌叢との関係も研究されています。免疫療法が奏効した患者に、フィーカリバクテリウムが増えていた、というような報告があります。いずれもまだ研究段階という状況です。

まとめると、いずれの新しいバイオマーカー候補についても、まだ小規模の研究が多く、結果も研究グループによって差があり、きちんとした検証がなされていないという状況といえます。

おわりに

本日の話のまとめです。

抗 PD-1 抗体のバイオマーカーとしては、PD-L1 はある程度有用ですが、十分とはいえません。その他、TMB や TIL、遺伝子発現プロファイルや腸内細菌叢など、有力な候補は上がってきていますが、まだ確定的なものはありません。引き続き、臨床の現場で使えるようなバイオマーカーについてさらに研究開発をすすめるべきだと考えられます。

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカー システムティックレビューのまとめ

奏効率と関係していたのは、

- myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)
- circulating tumor cells (CTCs)
- CD8+ memory T-cells
- T-cell receptor (TCR) diversity
- tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)
- gene expression profiling (GEP)
- 善玉腸内細菌叢

- これまでにメラノーマにおけるICIのバイオマーカーは広く研究されている
- しかし、研究間の差が大きく、小規模な研究が多い。そして、多くの場合検証がなされていない。
- 上記のような有望なバイオマーカー候補についてさらに研究開発をすすめるべき
- 日本人症例の病型が異なることについても触れられており、著者らの挙げたマーカーが日本人でも有効であるかは不明。

Baltussen et al. *Cancers*2021

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/