

□文献紹介□

高次元シングルセルサイトメトリーによる、抗 PD-1 抗体に対する反応性の予測

免疫チェックポイント阻害薬が癌治療に大きな変革をもたらしている。その中でも特に programmed cell death protein1 (PD-1) 阻害薬は、転移性悪性黒色腫をはじめとした種々の癌治療に有効であることが知られている。PD-1 阻害薬は悪性黒色腫の無増悪生存期間を大幅に改善するが、一方で同薬に対して治療反応性の悪い群が存在する。したがって、反応性を予測するバイオマーカーの探索が喫緊の課題と考えられている。本研究では、CyTOF(金属同位体標識抗体を用いることで、多数のパラメーターの解析を可能にしたフローサイトメトリー)を用いた high-dimensional single-cell mass cytometry と bioinformatics pipeline を使用してバイオマーカーの探索を行った。PD-1 阻害薬による治療を受けた stage IV 悪性黒色腫患者 20 名の治療前と治療開始 2 週間後の末梢血を採取し、それぞれに含まれる免疫細胞の subset を分析して比較した。治療の前後で、T 細胞のコンパートメントには著明な変化がみられた。治療反応性のよい群(レスポンドー)の CD8 陽性細胞において、CD11a の発現頻度が高く、レスポンドーの CD8 陽性細胞の遊走能

の高さが示唆された。また解析の結果、無増悪生存期間や全生存期間の治療開始前の強い予測因子となったのは CD14 陽性、CD16 陰性、HLA-DR が高発現の単球(classical monocyte)の数であった。この事実は、同論文で Cox 解析を用いたコホート研究によっても裏付けされている。さらに、レスポンドーの classical monocytes では遊走能マーカーである HLA-DR や ICAM-1 の発現が強く、抗 PD-1 阻害薬使用中に効果的な腫瘍免疫効果の発現に関与している可能性が示唆された。

上記から、今後は進行期悪性黒色腫患者に対して PD-1 阻害薬を使用する際、事前に末梢血中の細胞のプロファイリングを行うことで、治療効果予測が可能になることが期待される。

Krieg C, et al: High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy. Nat Med 24: 1773-1775, 2018

(慶應義塾大学 鈴木 友博)