

文献紹介

抗 PD-1 抗体単回投与によるネオアジュバント療法前後の免疫応答の変化は 切除可能な悪性黒色腫の予後を予測する

悪性黒色腫患者における抗 PD-1 抗体の免疫学的反応は、投与 3 週後までに血中 exhausted phenotype CD8⁺ T cell (Tex) の再活性化などで検出可能である。

一方で、治療初期の腫瘍微小環境内の反応に関してはわかっていない。本研究では切除可能な stage IIIB/C あるいは切除可能 stage IV 患者において抗 PD-1 抗体 (pembrolizumab) のネオアジュバント療法 (単回) + 3 週間後に切除 + 抗 PD-1 抗体のアジュバント療法 (1 年間) を受けた 27 人のネオアジュバント治療前後での組織・血液中の変化について検討した。結果として 8 例 (29.6%) で完全な壊死 (5 例) ないし 90% 以上の顕著な壊死 (3 例) を認めていた。この著効例 8 例では術後無病生存率が 100% (観察期間中央値 25 か月) であり、残りの 19 例と有意差を認めた ($p=0.02$)。またネオアジュバント療法は活発な腫瘍浸潤リンパ球 (tumor infiltrating lymphocyte: TIL) を有する患者の割合を有意に増加させ、TIL の活性は病理学的反応および無病再発期間と相関を示した。血中ではネオアジュバント投与 7 日目をピークに Tex の特徴を有した CD8⁺ T 細胞 (CD45RA⁻, CD27⁺ かつ PD-1⁺, CTLA-4⁺, CD39⁺) が増加していた。予後良好群では

予後不良群と比較して、手術時 (ネオアジュバント投与 3 週後) の組織において CD8 陽性 T 細胞の増殖が有意に多く ($p=0.0007$)、制御性 T 細胞の増殖が少ない ($p=0.02$) 結果となった。

本研究により抗 PD-1 抗体によるネオアジュバント療法が一定の患者において有益であることがわかった。また、抗 PD-1 抗体治療開始後きわめて早期に血中および腫瘍微小環境に免疫応答が生じ、これら免疫応答の変化は予後予測に有用であることが示された。治療選択肢と予後予測因子が増え、治療効率が上がる一方で、治療反応性が乏しく予後不良と予想される症例に対し、さらなる治療戦略、新規薬剤の開発が求められるようになるだろう。

Huang AC, et al: A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med* 25:454-461, 2019

(慶應義塾大学皮膚科 中村 善雄)