

□文献紹介□

抗 PD-1/L1 抗体の先行投与は、MAPK 阻害薬との併用療法の抗腫瘍免疫応答と 抗腫瘍効果を最大限に引き出す

免疫チェックポイント阻害薬や MAPK 阻害薬の登場により、悪性黒色腫(malignant melanoma:MM)の治療成績は大きく向上した。しかし同時に、それぞれの薬剤は使用していくと耐性(adaptive resistance)を獲得することが明らかになり、多剤併用によって耐性獲得をいかに抑制し、治療効果を延長させるかについての研究が行われるようになった。本論文は、抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体(抗 PD-1/L1 抗体)と MAPK 阻害薬の投与法の検討によって、耐性獲得を抑制し、治療効果を最大限に発揮する投与方法がないかをマウスで調べた研究報告である。

最初に著者らは、MAPK 阻害薬と抗 PD-1/L1 抗体の順序を変え、どういった組み合わせで、治療効果が最大化するか、① *Braf*^{V600} 変異、② *Nras* 変異、③ *Nf1* 変異を有する MM、④ *Kras*^{G12C} 変異を有する大腸癌を皮下投与したマウスモデルを用いて調べた。その結果、すべてのモデルにおいて、抗 PD-1/L1 抗体の単剤療法を 1 週間先行(lead-in 療法)し、その後 MAPK 阻害薬との併用療法を行うと、他の順序で行われた治療と比較し、有意に優れた抗腫瘍免疫応答の増強効果と抗腫瘍効果が得られることを発見した。そして、シングルセル RNA-seq 解析を行うことで、抗 PD-1/L1 抗体の lead-in 療法は、他の組み合わせと比較し、有意に IFN- γ や Ki-67 を高発現する CD8⁺ T 細胞の増加、炎症誘発性マクロファージ(M1 マクロファージ)の増加、そして制御性 T 細胞を減少させる効

果があることを明らかにした。

最後に著者らは、抗 PD-1/L1 抗体の lead-in 療法の有効性を *BRAF*^{V600} 変異 MM の脳転移マウスモデルで検討した。筆者らは腫瘍細胞を心臓に打ち込むことにより、脳を含む全身の転移巣を有するマウスモデルを確立した。MM 脳転移(melanoma brain metastasis:MBM)は、早期に抗 PD-1/L1 抗体や MAPK 阻害薬に対して耐性を獲得し予後不良であるが、抗 PD-1/L1 抗体の lead-in 療法は、MBM の増殖を抑制し、他治療と比較して、優れた生存期間を示した。また腫瘍浸潤 T 細胞の受容体について解析し、抗 PD-1/L1 抗体の lead-in 療法は、T 細胞のレパトアとクローンを拡大する作用も有することを明らかにした。

以上の結果から、筆者らは抗 PD-1/L1 抗体と MAPK 阻害薬の併用療法の前に抗 PD-1/L1 の lead-in 療法を行うヒト臨床試験を開始した。ヒトに対する治療効果がどれほどなのか、その結果報告が期待される。

Wang Y, et al: Anti-PD-1/L1 lead-in before MAPK inhibitor combination maximizes antitumor immunity and efficacy. *Cancer Cell* 39: 1375-1387. e6, 2021

(慶應義塾大学 松本 薫郎)