

文献紹介

悪性黒色腫に対する抗 LAG-3 抗体+抗 PD-1 抗体併用療法下の一細胞解析

抗 LAG-3 抗体+抗 PD-1 抗体併用療法は、転移性黒色腫患者に対して抗 PD-1 抗体単独療法よりも無増悪生存期間の延長し、既に FDA から承認されている。LAG-3 については MHC クラス II と結合し T 細胞の活性化や増殖を抑制することが知られているが、他の免疫細胞に対する作用については明らかでない。著者らは、悪性黒色腫に対して抗 LAG3 抗体+抗 PD-1 抗体併用療法を実施した患者 40 例から治療前後で血液を採取し、scRNA-seq や TCR β -seq を行い (scRNA-seq は 8 例/40 例で実施) この治療が免疫細胞に与える影響を探索した。

scRNA-seq では、LAG-3 によって免疫機能を障害される特徴を持つ CD16a⁺NKG2C⁺ZEB2⁺NK 細胞 (adaptive NK 細胞) の中に、LAG-3⁺NK 細胞が含まれていることが示された。治療奏効群では非奏効群と比較して adaptive NK 細胞数が多く、治療前後で *PFN1* や *GZMA* など細胞障害性関連遺伝子発現が上昇していた。また、患者の NK 細胞の脱顆粒能と LAG-3 の陽性率には正の相関が認められた。以上の結果から、奏効群では治療によって LAG-3 の発現に

関連して adaptive NK 細胞の細胞障害性が増している可能性が示唆された。

制御性 T 細胞においても LAG-3 の発現がみられ、わずかながら治療前後でその発現量が上昇していたが、パスウェイ解析では代謝活性経路の減弱が示唆された。TCR β -seq と scRNA-seq との複合解析では、非奏効群と比較して奏効群では TCR のレパトアが豊富であること、治療後に LAG-3⁺CD8⁺T 細胞の clone 比率が増大し NK 細胞様の細胞障害性を獲得していることが示された。

本研究は抗 LAG-3 抗体療法を行った悪性黒色腫患者の血液を使用した解析であること、NK 細胞の性質変化を初めて示した点で価値のある研究と言える。

Huhtanen J, et al : Single-cell characterization of anti-LAG-3 and anti-PD-1 combination treatment in patients with melanoma. *J Clin Invest* 133 : e164809, 2023

(慶應義塾大学 堀川 弘登)