— 話題 —

可溶性 PD-L1 と MMP の組み合わせ診断による
免疫チェックポイント阻害剤治療効果予測日本医科大学先端医学研究所・細胞生物学
安藤 文彦, 朝妻 知子, 岩井 佳子

はじめに

免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) の登場により, 近年がん治療は大きく変わった¹². ICI の特徴としては, 一度効いたら長期間治療効果が持続する患者と, 治療中に急激に悪化して hyperprogressive disease (HPD) を示す患者がいることが知られているが, この著効群と増悪群を見分けられるようなリキッドバイオマーカーは, 今のところ見つかっていない. 当研究室では, 血液中に存在する PD-1 結合型可溶性 PD-L1 (PD-1-binding soluble PD-L1: bsPD-L1) に注目して, 両者を見分ける診断法の開発を行っている.

T 細胞免疫指標としての bsPD-L1

PD-L1 は, がん細胞や免疫細胞などさまざまな種類の細胞の膜表面に発現する膜型タンパク質で, T 細胞上に発現する免疫抑制受容体 PD-1 に結合して, T 細胞の活性化を抑制し, 抗腫瘍免疫を抑制する¹². PD-L1 は RNA スプライシングやエクソソーム分泌, 蛋白分解酵素による切断など複数の産生機序により, 可溶性 PD-L1 (soluble PD-L1: sPD-L1) として血液中にも存在する. sPD-L1 には, PD-1 との結合能があるものとなないものがあり, われわれの研究室では前者を bsPD-L1 と名付け, これを特異的に検出する ELISA 法を開発した³ (特許取得済み). bsPD-L1 は非小細胞肺癌においても, 胃癌においても患者血液検体の約 20% で検出される. bsPD-L1 陽性患者では, 腫瘍内に多くの T 細胞が浸潤して, 血液中の IFN- γ 濃度も高いことから, bsPD-L1 は “天然の PD-1 阻害剤” として機能し, T 細胞応答を増強することが示唆された⁴. したがって血中 bsPD-L1 は腫瘍微小環境における T 細胞応答を示す指標となり得る.

腫瘍浸潤指標としての MMP

マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloprotease: MMP) は主として細胞外マトリックスを分解するたんぱく分解酵素で, ヒトでは約 30 種類存在する. MMP 分子のほとんどは分泌型で, 細胞外に存在して, 腫瘍細胞の浸潤転移, 血管新生, 炎症線維化などに関

与することが知られている. MMP は不活性な前駆体 (proMMP) として産生され, プロドメインの切断により活性化される. MMP3 は MMP13 を含む他の MMP 分子を活性化することから, より広範な機能を有する. コラゲナーゼである MMP13 は, 特異的に膜型 PD-L1 の細胞外ドメインを切断して, bsPD-L1 を産生する. 血中 MMP13 高値群では, 特に血管周囲のコラーゲンが分解されて, 腫瘍の浸潤・転移がよりやすくなる⁴. したがって MMP13 やその上流に位置する MMP3 は腫瘍浸潤・転移の指標として有用である.

bsPD-L1 と MMP による組み合わせ診断

さらにわれわれは, これらの指標を組み合わせ, 胃癌患者における術後再発と非小細胞肺癌患者における ICI 治療効果予測について検討を行った.

胃癌患者を (A) bsPD-L1 陽性 MMP13 高値群, (B) bsPD-L1 陽性 MMP13 低値群, (C) bsPD-L1 陰性群の 3 群に分けて解析したところ, A 群は T 細胞免疫力が高いものの, 腫瘍の浸潤・転移能が極めて高く, 予後不良であるのに対して, B 群は免疫力が高かつ腫瘍の悪性度が低いことから予後良好であることが判明した⁴.

一方, 非小細胞肺癌患者では, ICI 治療によって血中 bsPD-L1 は変動しないが, 血中 MMP3 および MMP13 は大きく変動することがわかった. そこで, 非小細胞肺癌患者を, (A) bsPD-L1 陽性 (MMP3 かつ MMP13) 増加群, (B) bsPD-L1 陽性 (MMP3 または MMP13) 減少群, (C) bsPD-L1 陰性群の 3 群に分けて解析を行ったところ, A 群は予後不良, B 群は予後良好であった⁴.

以上の結果より, ICI 治療前の血中 bsPD-L1 (患者固有の T 細胞免疫能) と治療による血中 MMP 変化 (腫瘍浸潤・転移能の変化) を調べることによって, 非侵襲的に ICI の治療効果予測が可能であることが示唆された.

今後の展望

免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は約 2 割と低く, 高額医療の問題もある. われわれの開発した診断方法は, 非侵襲的な血液検査のみでがん患者を層別化して, 高い精度で ICI 治療効果を予測することが可能なことから, 患者の負担を軽減し, 医療経済的にも大きな効果が期待される (特許出願済み). 早期実用化を目指して, 現在, 企業と連携して診断キットの共同開発を進めている.

Conflict of Interest: 関連特許出願あり.

文献

- Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T: A rheostat for immune responses: the unique

- properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013; 14: 1212–1218.
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N: Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12293–12297.
  - Takeuchi M, Doi T, Obayashi K, et al.: Soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity exists in the plasma of patients with non-small cell lung cancer. *Immunol Lett* 2018; 196: 155–160.
  - Ando F, Kashiwada T, Kuroda S, et al.: Combination of plasma MMPs and PD-1-binding soluble PD-L1 predicts recurrence in gastric cancer and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-

small cell lung cancer. *Front Pharmacol* 2024; 15: 1384731. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1384731>

(受付：2025年1月5日)

(受理：2025年1月28日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。