

2023年3月30日 抄読会

Title : Systematic analysis of IL-6 as a predictive biomarker and desensitizer of immunotherapy responses in patients with non-small cell lung cancer

(NSCLC 患者における、免疫療法反応性予測のバイオマーカーおよび ICI 治療効果減弱因子としての IL-6 の系統的解析)

出典 : Liu C, et al. BMC Med. 2022;13;20:187.

様々な癌種で IL-6 高値が予後不良因子となることが報告されていますが、今回抄読会に選んだ論文では、非小細胞肺癌において、腫瘍組織や血中の IL-6 高値が腫瘍内微小環境に与える影響を、PD-L1/CD8 陽性 T 細胞の発現や ICI の治療効果予測のバイオマーカーとしての観点で検証されており、興味深い内容だったため読んでみました。

#### 要約

背景：血漿中サイトカイン濃度によって、癌患者の免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) に対する治療反応性が変化することが報告されている。

目的：NSCLC 患者の ICI 治療反応性に影響を与え、ICI 治療抵抗性をきたすサイトカインを同定し、抗腫瘍免疫を改善する新規治療法を開発することとした。

方法：マルチ解析フローサイトメトリーアッセイで候補サイトカインを解析し、ICI 治療を受けた NSCLC 患者 45 名の、血漿中サイトカインのベースライン値と、臨床アウトカムの相関性を調べ、さらに、候補サイトカインが、患者の ICI 治療反応性を予測し、治療抵抗性を誘導する機序を検証した。

結果：血漿もしくは腫瘍組織において、ベースラインの IL-6 発現が高い患者では、ICI 治療反応性が不良となることが分かった。また血漿および腫瘍組織のいずれでも、IL-6 と PD-L1 発現に正の相関を認めた。in vitro の結果から、腫瘍の PD-L1 発現は、JAK1/Stat3 経路を介して IL-6 によって増強され、免疫回避を誘導することが示された。また、腫瘍組織における IL-6 発現が、CD8 + T 細胞と負の相関を、骨髄由来抑制細胞 (MDSC) と、M2 マクロファージ (TAM)、Treg 細胞とは正の相関を示したことから、IL-6 が ICI 治療反応性低下に影響を与えていることが予想された。マウスモデル実験では、IL-6 と PD-L1 を共に阻害することで、相乗的な腫瘍増殖の抑制を認めた。さらに IL-6 阻害によって、CD8 + T 細胞の浸潤は誘導され、癌免疫応答の促進が認められた。

結論：NSCLC 患者の ICI 治療反応性は、ベースラインの血漿および腫瘍組織の IL-6 発現量によって予測することができ、さらに IL-6 は ICI 治療抵抗性を促進する因子であることが分かった。IL-6 を標的とした治療が、NSCLC 患者における ICI 治療の有効性を高める可能性が示された。