

甲状腺自己免疫/癌の PD-L1の有望性： バイオマーカーから治療標的へ

Grégoire D'Andréaらコート・ダジュール大、ニース大附属病院、
頭頸部研究所、耳鼻咽喉科・頭頸部外科（仏）

2021; 11(3): 1310-1325. doi: 10.7150/thno.50333

レビュー論文

要旨

- PD-1/PD-L1はプレシジョンオンコロジー（がん標的治療）における診断・予後予測、治療標的として有望。
- 抗腫瘍T細胞の監視を復活させ、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の有効性が高まり、癌治療が革新的に進歩。
- しかしICI投与症例の大半（65～80%）は重大な副作用；免疫関連有害事象（irAE）、多様な臓器に自己免疫性の損傷を惹起。→ICIの臨牀的適用範囲を全癌種に広げるにあたり、癌の免疫回避と自己免疫関連メカニズムについて理解を深める必要性。
- 甲状腺は自己免疫や癌に最も多く関与する内分泌腺で、irAE発生率の増加は世界でも深刻な公衆衛生学的問題。
- また甲状腺癌発生リスクは自己免疫性甲状腺疾患を伴う患者において増加しているほか、甲状腺機能障害はPD-1/PD-L1阻害により最多のirAEの1つ。
- 本研究では自己免疫、irAEおよび癌を関連付ける研究モデルとして甲状腺を選択。本稿ではPD-1/PD-L1に関する現時点での最新知識、甲状腺自己免疫/癌との関連を踏まえて甲状腺疾患の診断、予後・管理における重要性に焦点を当てて考察。

緒言

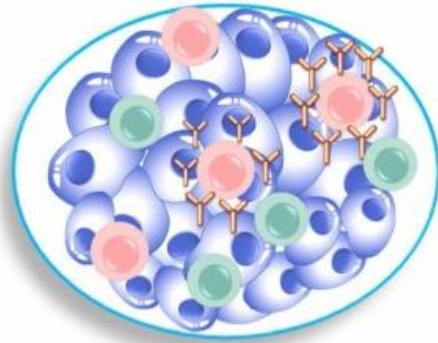
- 甲状腺は自己免疫および癌に最も多く関与する内分泌腺[1, 2]。
- 世界的にもこれらの病態の発生率増加は公衆衛生学的問題となっている[1]。
- 一見して甲状腺癌（TC）と自己免疫性甲状腺疾患（AITD）には正反対の免疫応答が関与（図1）。
- 甲状腺癌は免疫攻撃への耐性メカニズムを奪い取ることにより少なくともある程度進行[3]。
- 一方、AITDは同じ自己免疫寛容メカニズムの崩壊により生じ、過度な免疫応答が甲状腺を損傷させる[4]。
- 特筆すべきは甲状腺癌の発生リスクがAITD患者において高まることである[4]。
- 免疫チェックポイント阻害薬を用いると、免疫系が再活性化され、irAEが生じる。これは甲状腺において頻発[5]。したがって本稿では、癌および自己免疫において重要なPD-1/PD-L1免疫チェックポイントの関与について甲状腺を軸に概要を記す。
- これら標的が甲状腺癌/自己免疫疾患の診断、予後・管理に有用となりうることを説明する（図1）。

図1. 甲状腺疾患発生機序のPD-1/PD-L1の役割

A. 自己免疫性甲状腺疾患 (AITD)

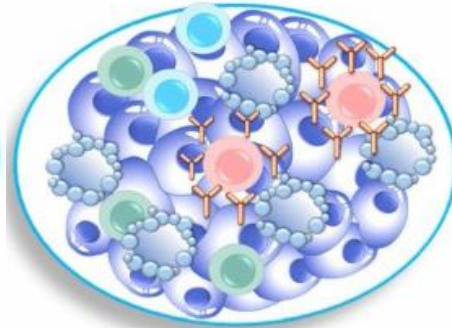
バセドウ病

橋本甲状腺炎：
慢性リンパ球性甲状腺炎 CLT



anti-TSHR-ab

甲状腺細胞生存、



anti-TPO-ab

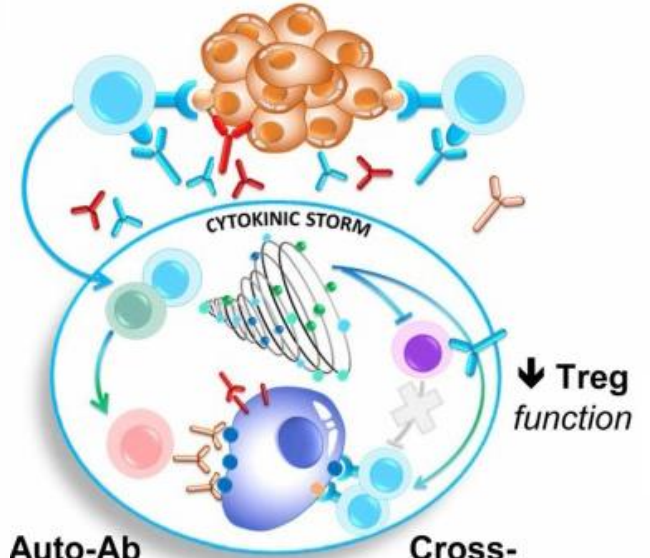
TPO 抗体

甲状腺機能亢進症

甲状腺甲状腺細胞死滅
アポトーシス・壊死、
甲状腺機能低下症

PD-L1の発現誘導し自己免疫からの防御

B. 免疫関連有害事象 (irAE)



Auto-Ab
damage

自己抗体性損傷、

Cross-
reactivity

交差反応性

新たな自己免疫性疾患

甲状腺機能障害

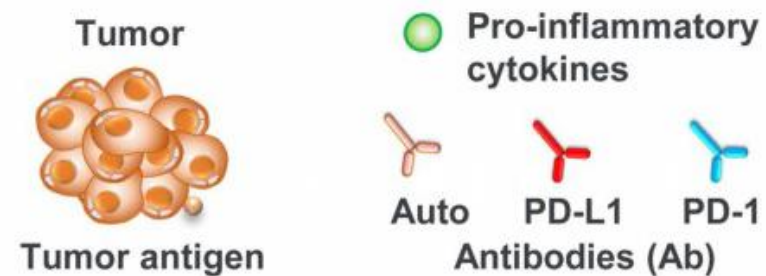
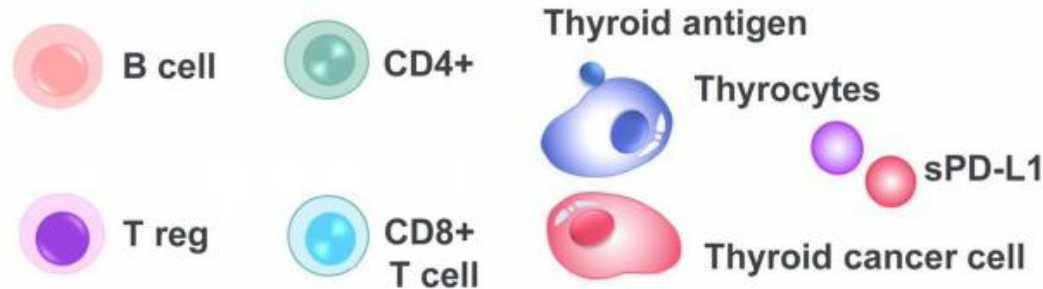


図1. 甲状腺疾患発生機序のPD-1/PD-L1の役割

C, 甲状腺癌

局所性甲状腺炎

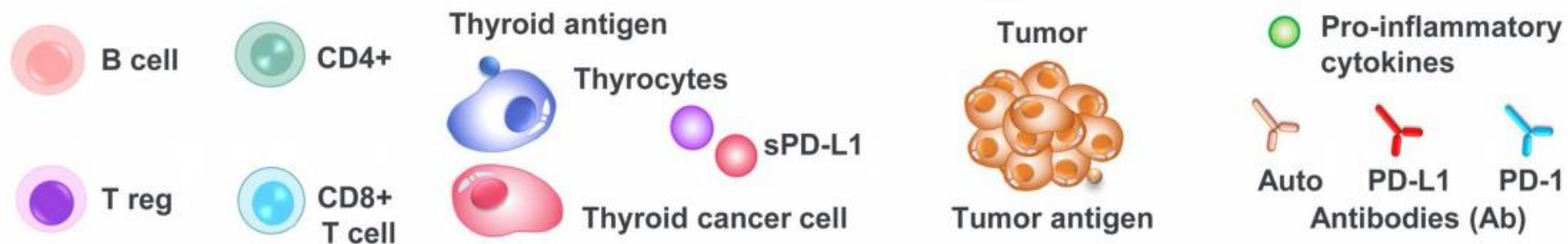
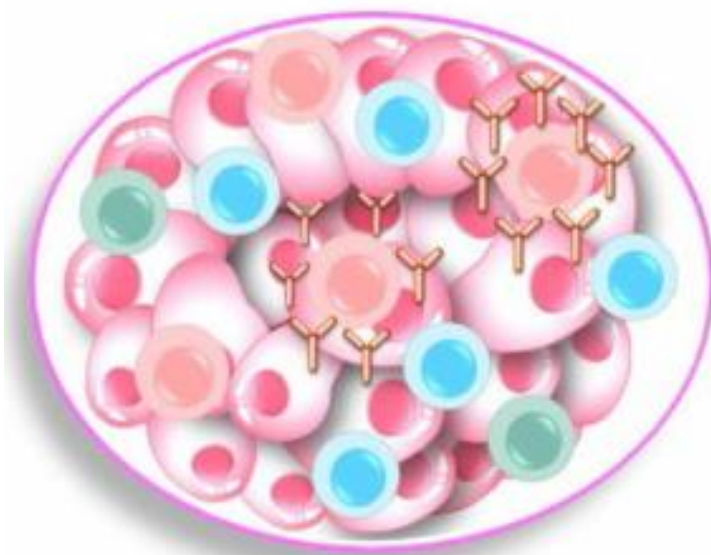
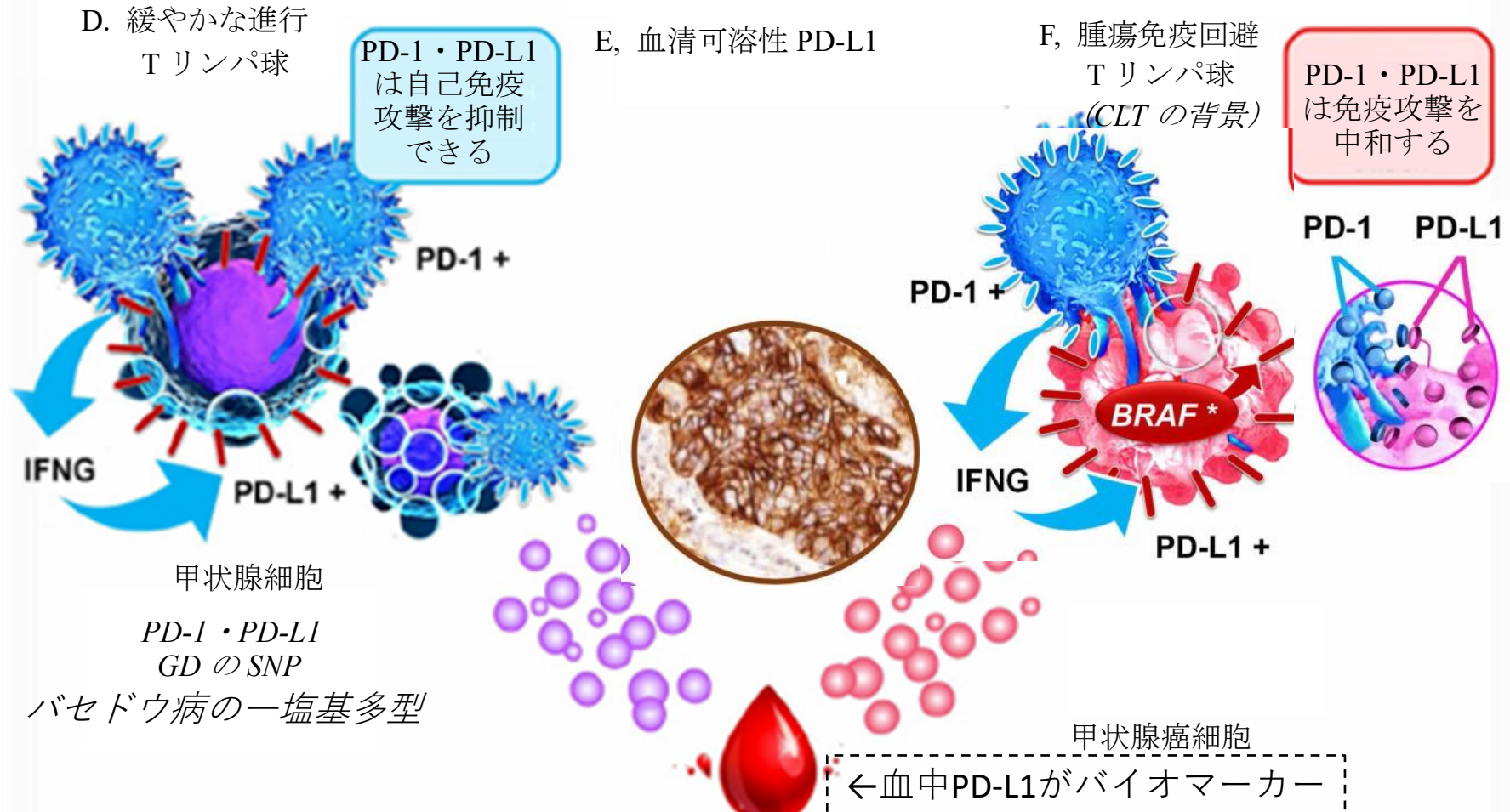


図1. 甲状腺疾患発生機序のPD-1/PD-L1の役割



- 分子レベルで活性化されたリンパ球 (PD-1およびIFN γ を発現) が甲状腺細胞や甲状腺腫瘍細胞に密着。IFN γ やBRAFV600Eはいずれも上皮細胞によるPD-L1の発現を誘発。これがリンパ球上のPD-1受容体に結合 (D) AITDでは自己免疫攻撃を抑制、(F) 甲状腺腫瘍の免疫寛容を促進。
- (E) AITD・TC甲状腺癌はどちらも血清可溶性PD-L1を放出。これが組織内のPD-L1と共に免疫回避に寄与、バイオマーカー+治療標的 (sPD-L1) とみなされる。

PD-1/PD-L1経路の進歩

- 過去15年間、T細胞性免疫が免疫チェックポイント・抑制シグナル（免疫性損傷から正常組織を保護する機能）による制御について画期的進歩があった[6]。
- PD-1は主に活性化T細胞に発現するが制御性T細胞（Treg）やB細胞、NK細胞、骨髄細胞にも認める。リガンドにはPD-L1やPD-L2が含まれる。PD-L1は正常組織および免疫細胞の表面でサイトカイン（主にIFN γ やTNF α ）に反応して誘発、PD-L2は活性化樹状細胞やマクロファージに発現[6, 7]。PD-1がPD-L1やPD-L2に結合するとT細胞抗原受容体（TCR）シグナル伝達が停止。この間、CD8+T細胞の生存と細胞毒性攻撃は下方制御される一方で、CD4+T細胞はTregへの分化が促進され炎症が解消されるよう調整[7, 8]。
- 最新エビデンスで、PD-L1免疫抑制作用は急性炎症に限らないことが示唆。実際にPD-1/PD-L1の経路はいくつかの自己免疫性疾患（1型糖尿病や全身性エリテマトーデス）で慢性炎症や組織炎症を抑制[9, 10]。同様に腫瘍発生時も、免疫系は細胞表面上の腫瘍特異性ネオアンチゲンの変異/過剰発現を検出することで腫瘍細胞を効率的に異物認識[3, 8]。
- PD-L1は腫瘍細胞に発現し免疫攻撃を制御[7]。免疫チェックポイント阻害薬で抗腫瘍T細胞の監視を復活させる方法は癌治療法としてFDA承認[7]。
- 最近、PD-1/PD-L1を標的とする免疫療法の主な臨床的影響により癌治療の展望が変化。しかしかなりの割合の患者はこの治療による効果がみられない[11]。PD-L1+腫瘍を伴う患者は奏効率が高かったことから、抗PD-1/PD-L1免疫療法が奏功する可能性の高い患者を選択する際に、腫瘍内PD-L1高発現が予測バイオマーカーとなることがFDAで最初に承認[12, 13]。

目的: 甲状腺疾患におけるPD-1/PD-L1

- 自己免疫や悪性腫瘍におけるPD-1/PD-L1の役割への臨床的関心は高まっているにもかかわらず、甲状腺疾患におけるPD-1/PD-L1の役割はさほど理解されていない。
- 本文献レビューの目的は甲状腺疾患の発生機序にPD-1/PD-L1が関与する可能性について考察し、特に悪性度の高い甲状腺病変に対する困難な治療のためのバイオマーカーや治療標的としての役割を明らかにすることである。

方法：システマティックレビュー

- 著者1名（G.D'A）が2020年5月1日までのMedline・PubMed、EMBASE、ResearchGate、Cochrane Libraryのデータベースを用いて、英語フランス語で発表された論文を包括的な文献検索。
- 参考文献および関連レビューのリストから手動検索。
- 選択した研究
 - I. ICIに関連する甲状腺機能障害
 - II. AITDにおけるPD-1/PD-L1の発現
 - III. 全組織型のTC甲状腺癌および良性甲状腺病変
 - IV. TC治療のためのICIの前臨床的・臨床的使用に焦点をあてた文献
- 原著論文のほか、最新情報やレビューやメタアナリシスも含めた。原発癌組織（細胞膜、細胞質等）の腫瘍細胞・腫瘍浸潤リンパ球（TIL）上に発現したPD-1/PD-L1の測定方法をすべて含めた。
- 計162件をスクリーニングし、106件を除外。
- 対象56研究のうち5件システマティックレビューとメタアナリシス。
- 個々の研究から、PD-1/PD-L1評価の特徴、患者数および臨床病理学的特徴、アウトカム（無増悪生存期間：PFSおよび全生存期間：OS）に関するデータを抽出。

甲状腺免疫毒性/自己免疫、 抗PD-1/PD-L1療法の二面性

- ICI投与患者における免疫関連有害事象irAE発生率の高さ（65～79%）は免疫療法の安全性への懸念を示唆[14]。
- 自己免疫性の内分泌障害は50%が不可逆的、特に抗PD-1/PD-L1免疫療法のirAEは甲状腺機能障害が最多[14]。
- 甲状腺機能障害の範囲は免疫療法のタイプによる。
- 抗PD-1免疫療法の甲状腺障害[15]。
 - 自己免疫性甲状腺機能低下症（2～10%）
 - 甲状腺機能亢進症（0.9～7.8%）
 - 甲状腺炎（0.34～6.5%）
- 甲状腺機能低下症はPD-L1療法患者の0～10%に対し、甲状腺機能亢進症は稀（0.5～2%）。
- 抗PD-L1 + 抗CTLA4併用は、単剤よりも甲状腺機能低下症（17%）及び甲状腺機能亢進症（10%）を増加[14]。

甲状腺自己免疫性疾患は免疫療法禁忌ではない

- 自己免疫を抑制するPDL1・PD-L1の役割を考慮すると[9, 10, 14]、
- 橋本病（HT）や甲状腺自己抗体価の高い無症候患者は、疾患悪化やde novo irAEを生じるリスクが高い[16, 17]。逆にICI投与時のirAE発生、特に甲状腺機能障害を生じる確率は低くなる[18]。
- 充実性腫瘍を伴う癌患者でirAEを生じる者は、毒性ない者と比較し全生存率および全奏効率が有意に高い。したがってirAEは予後の良さと相関[16, 18-26]。
- しかし、患者選択に不備があると、この関係性は確立されない可能性がある[27]。
- 不備には以下が含まれる。
 - i. 大規模な前向き研究がないため、irAE発生率や腫瘍のタイプ（黒色腫はNSCLCよりも予後良好）、ステージ（ステージIVよりもステージIIIの方が多い）、ICIの種類（抗CTLA4は抗PD-1/PD-L1よりも毒性が強い）が研究間で有意に異なる。
 - ii. 長期生存者は複数の治療を受ける可能性が高く、早期死亡患者よりもirAEを発生する確率が高い。しかし患者の募集や、後者のような典型的な「時間バイアス」に関する交絡因子はirAEの発生という面で誤って良好なアウトカムと関連付けられる場合がある。多変量解析において潜在的交絡因子を調整した後でもirAEとICIの効果の間には有意な関連性が持続する[19, 20]。
- 特筆すべきは、罹患臓器（甲状腺、皮膚、肺等）にかかわらず、irAEの存在または治療には介入もしくはICI治療の妥協が不要ということである[14, 16-18]。
- これらの観察結果を考慮し、AITDを伴う患者や、自己免疫性疾患や炎症性疾患を伴う患者は、抗PD-1/PD-L1免疫療法が顕著に奏功する癌患者のサブグループに分類される可能性があるかと推察[18]。
- 個々に応じた治療に向けて、特定のタイプまたは重症度の自己免疫性・炎症性疾患が治療の有効性を示唆し、抗PD-1/PD-L1の有効性の臨床的予測バイオマーカーとして使用可能かどうかについてさらに大規模な検証を行う必要がある。

ICI誘発性甲状腺自己免疫： 甲状腺自己免疫とは異なる新たな実体

- irAEおよびAITDの発生機序は共通していると考えられている（図1）。
- ICIによる免疫系の再活性化によるもので、正常な甲状腺細胞が標的となり腫瘍細胞を死滅させようとする誤作動が原因[14]。
- AITDやirAEの発生機序にはサイトカインストームの分泌が関与。これは単一サイトカインスコア（CYTOX）に統合されるが、皮膚のirAEにおいては免疫療法毒性と相関[28]。このシナリオと一致して、最重度のirAEやAITDは（PET画像上の広範囲での甲状腺FDG再取り込みで確認されたように）、ヨウ素の取り込みの減少や炎症性代謝の増加が特徴的[17, 29]。
- 甲状腺のirAEを呈した患者で、抗TPO抗体上昇が見られたのは22%のみであったのに対し、橋本病では90%以上であった[17, 29]。
- ICI関連甲状腺炎は橋本病の免疫発現とは異なる（16, 17）。橋本病患者は血中CD3+、CD4+、CD8+T細胞が増加したのに対し、irAEを伴うICI治療患者ではそのような増加は認められず、未成熟NK細胞やHLA-DR lo/neg免疫抑制細胞に特定の減少がみられた[17]。
- 癌に対する免疫療法の増加に伴い、甲状腺irAEの発生率や重症度は今後高まることとなり、健康に関する重大な懸念が生じると予想。したがって甲状腺のirAEを生じるリスクの高い患者を特定するアプローチが必要。
- 上述の通り、通常行われている診療の一部は重度の甲状腺irAEの検出に有用であり、無症状の段階で患者の管理を行えるようにする[17]。それでも新たな予後的バイオマーカーを確実に定義し、ICIの効果の予測的バイオマーカーとして甲状腺のirAEの発生を評価するためには大規模な共同研究が必要不可欠である。

自己免疫性甲状腺疾患におけるPD-1/PD-L1発現

- 女性集団における年間発生率が人口10万人あたり50例にも及ぶ自己免疫性の甲状腺疾患は、最も多くみられる臓器特異的自己免疫性疾患である[2]。
- 最も一般的なAITDは橋本甲状腺炎とバセドウ病の2疾患で現在もなお管理が難しい。
- いずれの疾患も免疫細胞の浸潤が認められるものの顕著なのは橋本病（CLT慢性リンパ球性甲状腺炎）のみである[31]。
- AITDの進行の緩やかさは甲状腺細胞と免疫系の相互作用に関する疑問を想起させた[32]。また、それと共に、PD-1/PD-L1の遮断によるAITDの悪化はこの経路の重要な根本的役割を強く示唆している[9, 14, 33]。
- しかし、免疫チェックポイントに関してこれまで行われた研究の殆どは甲状腺腫瘍学であり、AITDに関して発表されている研究は3件のみである（表1）[34-37]。
- Lubinらは、橋本病や、橋本病背景で生じる甲状腺乳頭癌（PTC）においてPD-L1の発現が増加していたのに対し、正常甲状腺組織ではPD-L1の発現は確認できたとしてもきわめて少ないと報告[34]。
- 特筆すべきは、甲状腺腫瘍で展開される免疫の特徴の一部がAITDや、より特異的には増本病に類似していたことである。良性の甲状腺結節と比較し甲状腺癌およびAITDの甲状腺の微小環境では液性免疫応答と細胞性免疫応答の両方が認められる[38]。
- 腫瘍内、腫瘍周辺および甲状腺全体にもリンパ球の浸潤が組織学的に確認できる。リンパ球性甲状腺炎（以下、局所性甲状腺炎 [FT]）はびまん性というよりも小さくまとまったリンパ濾胞が特徴的である。

自己免疫性甲状腺疾患におけるPD-1/PD-L1発現

表1 自己免疫性甲状腺疾患および甲状腺乳頭癌における PD-1・PD-L1 の発現頻度

組織学的分類	PD-L1 陽性	PD-1 陽性の頻度		参考文献	
背景	解釈	割合	P 値	割合	P 値
Benign No/CLT/GD (16/5/16)	AITD PD-L1	25/100/81	-	CD4+: 48.6 CD8+: 44.5	0.001 [39]
	+				
No/CLT/HT (5/5/5)	PD-L1 AITD HT >> CLT	0/40/100	< 0.01	-	- [34]
	+				
PTC No/FT/HT (10/10/10)	PD-L1, HT に相関	10/0/90	0.0001	-	-
	+				
FT Yes/No (22/99)	PD-L1, FT に相関	77.8/46.5	0.004	100 / 80.8	0.030 [35]
	+				
FT Yes/No (33/42)	TILs に相関	84.8/41.9	0.001	100 / 79.6	0.011
	+				
FT Yes/No (33/42)	PD-L1, FT に相関	81.8/54.8	0.003	-	- [36]
	+				
FT Yes / No (23 / 58)	TILs に相関 ヘルパーT細胞 CD4* B細胞 CD20*	85/45.7	< 0.001	-	-
	+				
	PD-L1 FT に相関	39.1/6.9	0.001	-	- [37]
	+				

CLT：慢性リンパ球性甲状腺炎、FT：局所性甲状腺炎、GD：バセドウ病、HT：橋本甲状腺炎（好酸性濾胞細胞を伴うびまん性リンパ球性甲状腺炎と特異的に定義）、IHC：免疫組織化学、

PTC：甲状腺乳頭癌、TIL：腫瘍浸潤リンパ球

統計学的有意性：p<0.05 関連性について検索していない場合は“-”。

自己免疫性甲状腺疾患におけるPD-1/PD-L1発現

- 昨年はAlvarez-SierraらがヒトのAITDにおけるPD-1/PD-L1軸に関する特異的かつ包括的な分析を発表[39]。
- 複合的アプローチを用いてバセドウ病（GD）および橋本病（HT）の甲状腺に浸潤しているリンパ球の大多数はエフェクターであり、メモリーCD4+・CD8+T細胞はPD-1に陽性であることを示した。またそのリガンドであるPD-L1はGDの81%、HTの100%において周辺の甲状腺濾胞細胞に発現していた。そこに浸潤しているT細胞の生成するIFN γ は、体外ではPD-L1の発現を誘発するのに十分であった。
- したがって、免疫に関与するすべての物質が同じ領域に一同に集まっていたため、PD-1/PD-L1経路はAITDにおいて自己免疫攻撃から自己を保護するため活性化されているという概念に至った。
- 一貫してPD-1とPD-L1の多型性はGDと関連（図1）[40, 41]。ここで問題となるのはAITDにおいてPD-L1の発現に作用する細胞の機序を解明することである。このような免疫抑制環境の活用が、自己免疫疾患治療のための新たな標的となりうることを期待される（図2）。

図2. 診断・予後マーカーとしてPD-L1

甲状腺疾患の管理

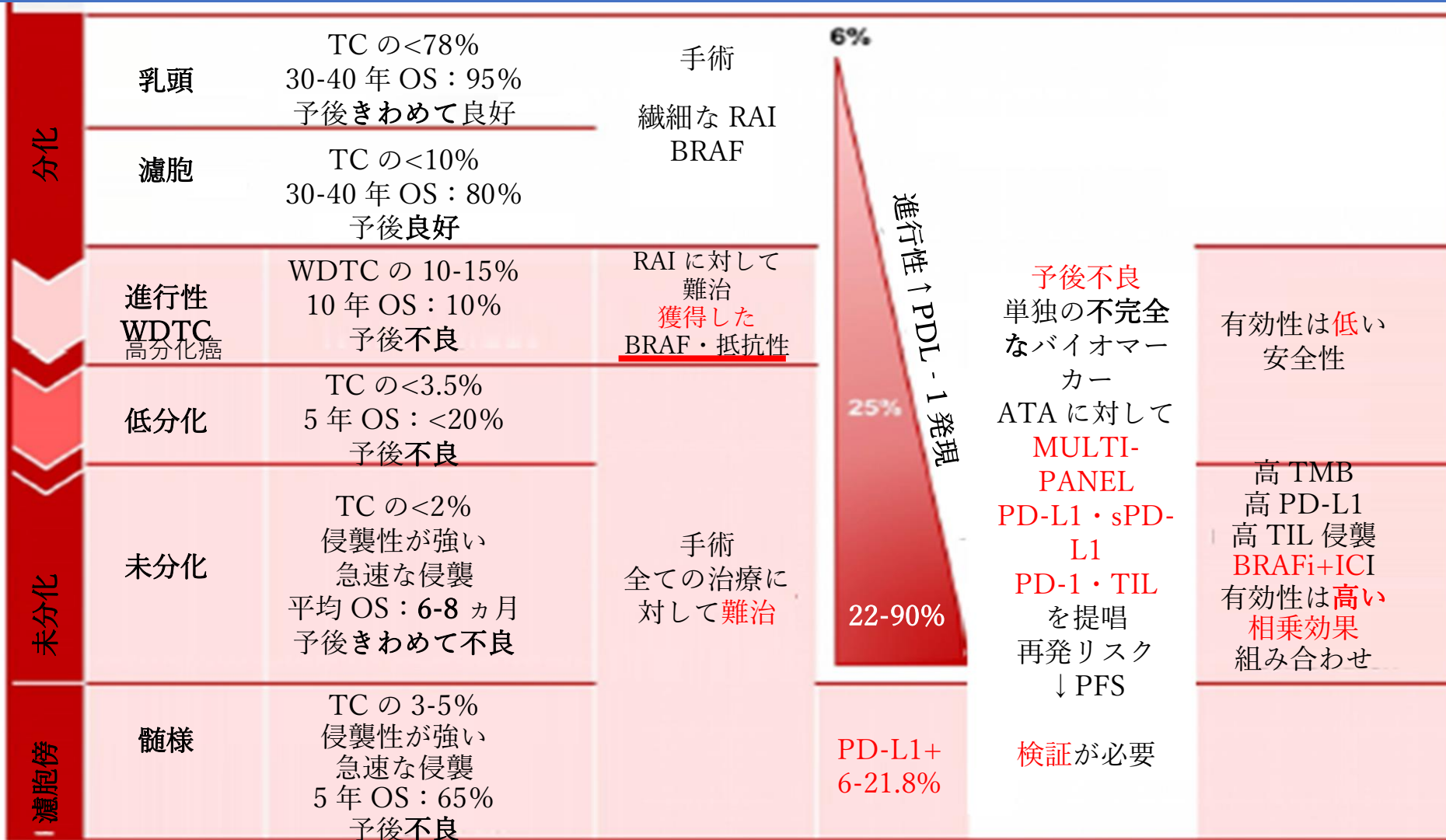


抗 PD-1・PD-L1 療法

高精度医療
バイオマーカー

甲状腺疾患	臨床的特徴	治療選択肢	高精度医療 バイオマーカー	抗 PD-1・PD-L1 療法	
自己免疫	AITD	HT : 0.8-3.5/1,000 人/年 甲状腺機能低下症 GD : 20-50/100,000 人/年 甲状腺機能低下症	ホルモン補充療法 抗甲状腺療法	HT 患者は抗 PD-L1 irAE のリスクが高い	根拠 AITD 治療に PD-1・PD-L1 を標的とする
	甲状腺 irAE Thyroid irAEs	抗 PD-1・PD-L1 により誘発 甲状腺機能低下・亢進症 発症までの期間の中央値 : 1 日 ~ 3.5 ヶ月	対症療法	セラグノスティックな バイオマーカー 高抗 TPO 抗体 ; 重症度の バイオマーカー 甲状腺 18FDG PET 検査 ; 早期検出 ICI 下で 良好な抗腫瘍効果 ICI 効果を損なわない	
?	鑑別困難な結節	全症例の 25% 診断の不確実性 分子診断	手術	診断バイオマーカー ↑ 組織 PD-L1 細胞内レベル 侵襲性 EFVPTC vs 良性 NIFT-P ↑ sPD-L1 PTC vs 健常対照	

図2. 甲状腺癌 診断・予後マーカーとしてPD-L1



● 図2. 診断および予後のバイオマーカーとしてPD-L1陽性症例の割合に焦点をあてたAITD、irAE、TC患者のいくつかの臨床的特徴および治療選択肢の比較ならびに抗PD-1・抗PD-L1在を使用した臨床試験の有望性 (表1-5参照)

● 18FDG : 18 フルオロデオキシグルコース、AITD : 自己免疫性甲状腺疾患、Anti-TSH-R-ab : 抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体、Anti-TPO-ab : 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、ATA : 米国甲状腺学会、BRAf : BRAf阻害薬、CLT : 慢性リンパ球性甲状腺炎、EFVPTC : 被包性濾胞型甲状腺乳頭癌、GD : パセドウ病、HT : 橋本甲状腺炎、ICI : 免疫チェックポイント阻害薬、IFNγ : インターフェロンガンマ、irAEs : 免疫関連有害事象、NIFTP : 乳頭様核を伴う非侵襲性濾胞型甲状腺腫瘍、OS : 全生存期間、Parafollicular C : 濾胞傍癌、PTC : 甲状腺乳頭癌、RAI : 放射性ヨウ素療法、SNP : 一塩基多型、TC : 甲状腺癌、TIL : 腫瘍浸潤リンパ球、PFS : 無増悪生存期間、SNP : 一塩基多型、TMB : 腫瘍遺伝子変異量、WDTC : 高分化甲状腺癌

良性病変と比較した甲状腺癌の診断的バイオマーカーとしてのPD-1/PD-L1の発現

- 甲状腺癌は最多の内分泌腺癌である[1]。世界中でその発生率は過去30年間で3倍にもなりさらに増加すると見込まれている。
- しかし悪性は5～15%とごく少数である[42]。現時点での診断方法は主に臨床的評価や超音波評価、穿刺吸引細胞診（FNAC）などで構成されており、75%の患者において良性と悪性の甲状腺結節を正確に鑑別することが可能となっている[43, 44]。
- しかしBethesda分類の「鑑別困難」のカテゴリーのグレーゾーンに該当する結節に関しては、依然として大きな問題が残っている[44]。このような症例では、FNAC再検査か外科手術が推奨されており、結節の60%は実際に組織病理学的検査で良性であることが示されている[43, 45]。このような診断の不確実性はこれらの患者の管理の妨げとなり、過度の治療や不要な手術、ひいては医療費の増加につながる[46]。

組織PD-L1の診断価値

- 腫瘍免疫回避におけるPD-L1の役割を踏まえ[47]、これまで5つの研究において甲状腺結節の診断価値が主にタンパク質レベル、免疫組織化学的に評価されている(表2)[48-52]。これらの研究はすべて、良性病変(良性結節、甲状腺腫、濾胞性腺腫)[34, 48-50]や正常組織[34, 49, 50]と比較した場合の高分化甲状腺癌(WDTC)におけるPD-L1の発現増加を示していた。
- 非特異的な細胞学的側面により、被包性濾胞型甲状腺乳頭癌(EFVPTC)は長年診断が難しく、グレーゾーンに含まれる可能性が高かった。しかし最近、EFVPTCは乳頭様の核を伴う前癌性の非侵襲性濾胞型甲状腺腫瘍(NIFT-P)に再分類された[53]。
- 侵襲性EFVPTCではPD-L1の発現率がNIFT-Pや良性結節と比較して高いことが明らかになり[52, 54]、これらの悪性、良性という再分類と完全に一致している[53]。最近Dell'Aquilaらは組織検体およびFNACのPD-L1について、NIFT-Pと比較した悪性・侵襲性EFVPTC疾患のバイオマーカーとしての有用性について確認[54]。そしてNIFT-Pの診断やEFVPTCの侵襲リスク評価においてPD-L1が有用なバイオマーカーとなりうることを提唱した[54]。
- PD-L1の精度と、鑑別困難な結節を診断するために開発された補助的分子技術の精度を比較し[55]、PD-L1が複雑な臨床的解釈を克服できる可能性は大変興味深い[53]。

表2 良性病変と比較した甲状腺癌のPD-L1発現診断

組織学的分類	合計 PD-L1 染色		割合 (%)	P 値
	抗体 (製造元)	解釈		
甲状腺がん	185	E1L3N	66.5 / 40	-
甲状腺がん	56	(CST)	TC >> 良性	[48]
甲状腺がん、PTC	260	Ab174838 (Abcam)	細胞内 > 細胞表面	p < 0.001
対応する健康な組織	260	MABC290 (Millipore)	WDTC >> 健常者	[49]
甲状腺がん		Ab 82059 (Abcam)	細胞内局在；特定せず	
PTC	253		WDTC > アデノーマ >> 健常者	[50]
FTC	40		(定量)	IHC 定性 > 0.05
甲状腺腫	119			
健康な組織	5		細胞内	
甲状腺腫	58			IHC 定性 < 0.0001
甲状腺腫	56			mRNA < 0.0001
甲状腺腫	45	E1L3N (CST)	侵襲性 EFVPTC	< 0.001
甲状腺腫	52		NIFT- P; 細胞内	[52]
甲状腺腫	113	22C3 (Dako)	WDTC >> アデノーマ >> 健常者	-
甲状腺腫	82			[54]
甲状腺腫	2		侵襲性 EFVPTC >> NIFT- P	
甲状腺腫	29			58.6
甲状腺腫	12		細胞内・細胞表面	0
甲状腺腫	81			16
甲状腺腫	20			0
甲状腺腫	48			0
甲状腺腫	13			100
甲状腺腫	20	SP263 (Ventana)	↑ ATC の進行	-
甲状腺腫		/	> DC 不良 > PTC > 健常	[51]
甲状腺腫	13	MAB 1561 (R&D)	(%は Ab に依存)	0 / 0
甲状腺腫	10			0 / 36
甲状腺腫	17		細胞内・細胞表面	0 / 23.5

● ATC、甲状腺未分化がん、EFVPTC、被包性濾胞型甲状腺乳頭癌、FTC、濾胞癌、IHC、免疫組織化学、NIFT-P、乳頭状核特徴を有する非浸潤性濾胞型甲状腺腫瘍、PTC：甲状腺乳頭癌、WDTC：高分化型甲状腺癌（PTCとFTCを含む）、統計的有意性：p < 0.05。特に関連を検索していない場合はダッシュをつけた。

甲状腺癌における予後的バイオマーカーとしての PD-1/PD-L1の発現

- 60歳以上集団の約5%がTC甲状腺癌に罹患している。TC症例の大半は予後良好であるが、少数の患者は再発リスクを伴う高侵襲性疾患である[5, 59]。
- 最適なケアを行ったとしても、症例の7~23%は遠隔転移が広範囲に生じる。これが甲状腺癌関連死の主な原因となり10年OSは50%以下である[5, 59, 60]。
- 臨床病理学的特徴のなかでも、TERTとBRAFのゲノム変化はTCの予後の不良と関連しており、後者は侵襲性TCの治療標的となっており、後者は侵襲性TCの生存率を改善させる。しかし、獲得するところから、これらのゲノムのバイオマーカーに代わる新たなバイオマーカーが必要とされている。例えばPD-1/PD-L1は免疫療法の標的という利点がある。

PD-L1の過剰発現は高分化甲状腺癌の進行および再発を支持する

- PD-L1過剰発現は予後不良を予測させ、TC甲状腺癌進行のリスクの高い患者を特定し、進行性WDTC高分化癌の早期管理に期待できると考えられる（患者計3107例を対象とした臨床試験18件表3）[34-37, 48-50, 57, 61-70]。
- PD-L1の発現は単独でTC予後不良のすべての臨床病理学的マーカーと相関していた[5]。
- 男性、45歳以上[49, 50, 69]、腫瘍サイズ（甲状腺外病変や多発性病変を含む）[36, 49, 57, 63, 66, 69]、脈管侵襲・リンパ節転移[34, 36, 49, 62, 64, 65, 69, 70]、TNMステージ[48, 50, 63]等が含まれる。
- 当然ながら腫瘍免疫回避の役割を踏まえると、PTC患者におけるPD-L1の過剰発現（タンパク質およびmRNA）は無増悪生存期間（PFS）の減少と関連[48, 49, 57, 64, 69]。さらに、その発現は、リンパ節転移の最大50%において持続する傾向がみられ、特にリンパ節外浸潤や癌の再発の場合は、免疫抑制性Tregが高密度となっている[50, 64, 65, 71]。
- 特筆すべきは、PD-L1の過剰発現がWDTCの転移の進行を示唆するとZhouらが示したことである。免疫抑制状態のヌードマウスにおいてshRNAによりPD-L1を抑制したところ濾胞癌（FTC）の増殖および転移が遅延したが、これは細胞死に抵抗する役割に関連が示唆[63]。
- 注目すべきは、免疫抑制における役割とは関係なく、PD-L1は解糖系や幹細胞性、細胞死抵抗性、上皮間葉転換（転移の前提条件）に関与することが示唆されたことである[72-74]。これらは治療的介入にも重要であるが、ヒトのFTCにおける腫瘍固有のPD-L1の潜在的な作用について今後さらに研究を行う必要がある[63]。実際に、マウスを対象に得られた肯定的なデータ以外に、現時点ではPD-L1のカットオフに応じたリンパ節転移患者の長期的予後を評価するデータが不足。PD-L1を予後的バイオマーカーや治療標的として使用する前に、この重要な課題を認識し、過剰診断や患者に無害のWDTCの治療を克服する必要がある。

表3 高分化癌のPD-1/PD-L1の頻度と予後

組織学分類	PD-1+/PD-L1+		予後不良の特徴					文献							
	標的	方法	抗体	頻度 (%)	臨床病理学的所見	FT	T		N	M	ステージ	BRAFV600E	PFS 不良		
DTC	92	Tum. PD-L1	IHC	SP142	64	なし	-	No	Yes	-	-	No	-	[68]	
			mRNA			なし	-	No	Yes	-	-	No	-		
FTC	40	Tum. PD-L1	IHC	Ab82059	87.5	-	-	-	-	-	-	-	-	[50]	
			IHC	SP142	7.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[61]
			mRNA		67.1	なし	No	Yes	Yes	No	Yes	-	-	-	[63]
PTC	96	Tum. PD-L1	mRNA		42.6	なし	No	No	No	No	No	Yes	No	[62]	
					-	♂	-	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	[69]
	260	Tum. PD-L1	IHC	Ab174838 MABC290	52.3	年齢 45 歳以上	No	Yes	Yes	-	-	-	Yes	[49]	
						♂									
	116		IHC	E1L3N	33.6	-	-	-	Yes	-	-	-	-	[65]	
	326		IHC	SP142	6.1	侵襲性	No	No	No	No	No	No	No	[61]	
	165		IHC	E1L3N	66.5	侵襲性	Yes	-	-	-	Yes*	-	Yes	[48]	
	253		IHC	Ab82059	82.5	年齢 45 歳以上	Yes	No	No	No	No	-	-	[50]	
			mRNA			TIL 高密度	-	No	No	No	Yes	-	-		
	75		IHC	22C3	66.7	脈管侵襲	Yes	Yes	No	-	No	-	No**	[36]	
	81		IHC	SP263	16.4	なし	Yes	No	No	No	No	-	-	[37]	
	30		IHC	E1J2J	33	なし	Yes	-	Yes	-	-	-	-	[34]	
	33		IHC	4059	-	-	-	-	-	-	-	Yes	-	[67]	
	126	Tum. PD-L1	IHC	SP142	53.2	TIL 高密度 砂腫体なし	Yes	No	No	-	-	Yes***	-	[35]	
		TIL PD-1		UMAB199	84.9	間質石灰化なし	Yes	No	No	-	-	No	-		
	110	Tum. PD-L1	IHC	SP142	46	砂腫体なし	-	No	No	-	No	Yes	-	[66]	
		TIL PD-1		UMAB199	78	間質石灰化なし	-	Yes	No	-	No	Yes	-		
	25	Node PD-L1	Flow cytometry		-	-	-	-	Yes	-	-	-	Yes	[64]	
	101	Serum sPD-L1	ELISA		-	なし	No	Yes	No	-	No	-	Yes	[57]	

- DTC、分化型甲状腺がん、ELISA、酵素結合免疫吸着測定法、FT、局所甲状腺炎、FTC、濾胞癌、IHC、免疫組織化学、PTC、乳頭癌。Tum、Tumoral 発現。p<0.05。特に関連を検索しなかった場合は“-”。
- * ステージIをステージI以上と比較した場合、*** CLTを背景に持つPTC症例を除外すると、** PD-L1+/CD8+低値サブグループでPFS中央値が有意に低かった。

甲状腺癌の確実な予後的リキッドバイオマーカーとしての血清PD-L1の利用

- 他の悪性腫瘍における予後的価値と同様に [56]、Aghajaniらは乳頭癌PTC患者において血清中に可溶性PD-L1が0.44 ng/ml以上の高濃度で認められ、該当する腫瘍組織においても検出される場合、PFSが有意に短くなることを示した（単変量・多変量解析） [57]。
- この研究では血清中のPD-L1を高分化癌WDTCの予後不良のマーカーとみなした [57]。WDTCにおいて血清PD-L1が予後不良と関連することを確認するため、より大規模な患者数を対象にしたより長期的な経過観察を行う研究が必要である。

高侵襲性の甲状腺癌におけるPD-1/PD-L1の発現

- 高分化癌WDTCが予後良好であることは別にして、低分化甲状腺癌（PDTC）、髄様癌（MTC）、未分化癌ATC等の他の組織学的タイプのTCは予後が不良。WDTCの進行におけるPD-L1の役割と一致して、患者計423例を対象とした研究9件の解析では、これら3つのTC組織型に関して侵襲性や予後不良のバイオマーカーとしてのPD-L1の臨床的価値を支持（表4）[61, 62, 75-81]。
- 未分化癌ATCは治療の長期的効果がみられない珍しい悪性腫瘍。組織学的には既存のPDTCおよびWDTCの脱分化に由来。特筆すべきはWDTC（典型的な島状PTCバリエーションで陽性症例の0~6.1%がPD-L1陽性）、PDTC（25%）およびATC（22~90%）についてPD-L1発現の漸進的増加が一貫して報告されている[61, 62, 75-81]。機能的に、WDTCの脱分化を促す鍵となる腫瘍抑制因子（TP53およびCDKN2A）の喪失はPD-L1の過剰発現と相関した[82]。これは、TCの脱分化に関して、免疫抑制マーカー（CTLA-4, PD-L1, HLA-G）の発現と免疫細胞による甲状腺浸潤がどちらも上方制御されることを示した研究結果と一致している[75]。対象とした患者が少なく、致命的甲状腺癌が稀であるため、PD-L1と予後不良を示唆する他の臨床病理学的特徴（BRAFV600E変異等）の間に統計学的関連性がみられたとしてもごくわずかであった。
- 他の分化TCと異なり、髄様癌MTCは濾胞傍甲状腺のカルシトニン産生細胞に由来する侵襲性の強い癌であり、甲状腺刺激ホルモン（TSH）抑制や放射性ヨウ素療法（RAI）が奏功せずアウトカム不良となっている。3つの研究では、症例の6.3~21.8%がPD-L1陽性と報告され、他の予後的因子（TNMステージや術後カルシトニン）と相関していた[78-80]。患者201例のコホートを対象にした研究では、多変量解析においてPD-L1の過剰発現は疾患の再発（40%）やPFSの減少と相関していることが示された[80]。残念ながら、他の2研究はコホートのサイズが小さく[78]、追跡調査期間が短い[79]欠点があり、PD-L1の発現とPFS・OSとの統計学的相関性は除外された。BRAFV600Eと同様に、MTC細胞のRETタンパク質キナーゼの変異はPD-L1の発現を制御し、黒色腫や肺癌に推奨されるPD-1/PD-L1遮断療法の効果にも影響する[83, 84]。しかし残念ながらPD-L1とこれらの発癌性MTC誘発因子の間の関連性について評価した研究は存在しない。MTCにおけるPD-1/PD-L1経路の上方制御は、MTCのサイズ、TNMステージ、リンパ節および遠隔転移と相関するため、患者の予後に影響することが明らかになっている[78-80]。
- しかし過去の3つのレビューの結果と同じく[69, 85, 86]、PFS・OSとの相関性の有[48, 49, 69, 80, 81]無[36, 61, 62, 77, 78]に関わらず、PD-L1はそれ自体では依然として甲状腺癌TC進行の完全なバイオマーカーであるとはいえない。しかしATC患者における腫瘍細胞および腫瘍浸潤リンパ球（TIL）上のPD-1/PD-L1発現とPFS・OSの減少の間の相関性に注目すべきである[81]。したがって我々は、血中および組織内のPD-L1濃度を統合したPD-L1の多重マーカーパネルとTILの密度またはその他の臨床病理学的特徴を提唱することで有用性を主張したい。このPD-L1を中心とするマルチマーカーパネルは、鑑別困難病変の診断や再発性疾患の早期評価、治療の将来的予測を改善する機会をもたらす可能性がある（図2）。

表4

表4 侵襲性の強い甲状腺癌における PD-1・PD-L1 の発現頻度およびその予後の重要性

組織学的分類	予後不良の特徴との相関性										文献			
	標的	方法	抗体	頻度(%)	臨床病理学的所見	T	N	M	ステージ	BRAFV600E		PFS 不良	OS	
PDTC	6	Tum. PD-L1	IHC	SP142	0	組織学的検査 なし	No	No	No	No	-	No	-	[61]
	28		IHC	E1L3N	25		Yes	-	-	-	-	-	No	No
ATC	11	Tum. PD-L1	<i>mRNA</i>		27.3	—	-	-	-	-	-	-	-	[62]
	9		IHC	SP142	22.2	組織学的検査 —	No	No	No	No	-	No	-	[61]
	49		IHC	E1L3N	28.6		-	-	-	-	No	-	-	[76]
	16	Tum. PD-L1	IHC	E1L3N	81.3	—	-	-	-	No	-	-	-	[81]
		TILs PD-1	IHC	NAT105	100	—	-	-	-	No	-	No	Yes	
MTC	16	Tum. PD-L1	IHC	SP263	6.3	なし	No	No	-	No	-	No	No	[78]
	87	Tum. PD-L1	IHC	SP263	21.8	なし	No	No	Yes	No	-	-	-	[79]
		TIL PD-1	IHC	MRQ-22	25.3	なし	No	No	No	No	-	-	-	
		PD-1+/PD-L1+				なし	No	No	Yes	Yes	-	-	-	
	201	Tum. PD-L1	IHC	22C3	14.4	なし	Yes	Yes	-	Yes	-	Yes	-	[80]

- ATC：未分化甲状腺癌、IHC：免疫組織化学、MTC：髄様癌、PDTC：低分化甲状腺癌、TIL：腫瘍浸潤リンパ球、Tum：腫瘍発現。PD-1+・PD-L1+はPD-1とそのリガンドの同時発現が考慮されていることを意味する[79]。
- 統計学的有意性：p<0.05 関連性について特に検索していない場合は“-”。

甲状腺病態バイオマーカーとしてのPD-L1、 今後の課題および不確実性

- 臨床現場にPD-L1を導入することで甲状腺癌TCの予後に関する診断・評価が改善されることを示唆。しかし、PD-L1陽性腫瘍の割合に関する報告が高分化癌WDTCは0[51]~80%[48-50]、未分化癌ATCは最大90%[35]と矛盾しており、その真の価値は明白に確立されてはいない。これらは以下のリミテーションによると考えられる。
 1. PD-L1の過剰発現はそれのみでは「真に陽性」の悪性腫瘍と「擬陽性」の良性結節を区別するには特異性が不十分。実際に炎症性の微小環境や自己免疫病態（橋本病HTやバセドウ病GD等）でもPD-L1の発現は増加するため誤診につながる可能性。
 2. 研究間でPD-L1の染色、一次抗体、解析が標準化されていない（多様なカットオフ値やスコア評価が使用）[87]。20件の研究で9種類の異なるPD-L1抗体（市販品E1L3N、E1J2J、Ab174838、MAB1561、MABC290のクローン、補体抗体SP142およびSP263、FDA認可コンパニオン22C3抗体）が使用されていたほか、重要なことにFDA承認PD-L1診断検査で評価された症例は全体の11%のみであった。
 3. PD-L1の発現は主に腫瘍細胞や稀に腫瘍浸潤免疫細胞上で評価したため、分析した細胞のタイプにより解釈も複雑になる[61, 65, 79]。
 4. 主な技術的ボトルネックは、成熟した糖化タンパク質に対する抗PD-L1の感受性が低く[88]、甲状腺細胞の細胞膜[48, 51]の主に内側[35, 48-52, 89, 90]でPD-L1染色が「偽陰性」となることである。したがって成熟したPD-L1細胞表面タンパク質を認識する新たな抗体との更なるハーモナイゼーションが必要。
 5. さらにAITDや甲状腺癌内でのPD-L1発現の空間的不均一性やダイナミズムは、1枚の静止画、1回の生検、1つの特定の瞬間における染色スコア評価を困難にしている[39]。リキッド生検でのPD-L1レベルの縦断的モニタリングが、この特定の問題に対抗するうえで有用となりうると考えられる[57, 58]。
- PD-L1のアッセイをシステムティックに行い、下記に示すような高精度な甲状腺免疫療法を最適に実施するためには、これらの限界を解決することが特に重要。

甲状腺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬による 免疫療法の臨床的有効性

- PD-1/PD-L1阻害剤の登場により、不治の病と思われていた多くの難治性癌の予後が劇的に変化。
- 高分化甲状腺癌WDTCの腫瘍微小環境内におけるTリンパ球（CD8+、CD4+、FoxP3+）の高い浸潤は、PD-L1発現と正の相関があった[35、49、50]。同様に、TCの21.4%は、PD-L1の過剰発現によってWDTCの進行を同様に助長する可能性のあるTリンパ球が豊富な自己免疫微小環境と共存している[35]。
- 微小環境内のリンパ球の高い浸潤は、腫瘍のPD-L1過剰発現とともに、多くの固形がんにおける免疫療法の有効性と相関する特徴である[61, 62, 76, 81]。このことは、RAIに不応性の乳頭癌PTC患者のサブセットに対する免疫療法の分子基盤を提供する。しかし、当初は、TC管理における免疫療法の有用性に関して悲観的な意見もあった[96, 97]。まず何よりも、ほとんどの甲状腺癌は予後良好なWDTCであり、現在の治療法（主に手術とRAI）は病気のコントロールに有効であるためである。この戦略と比較して、難治性WDTCを治療するためにPD-1/PD-L1阻害剤を利用する希少なランダム臨床試験は、その低いネオアンチゲン負荷に伴い、限られた成功に終わった[98]。同様に、ICIの臨床的有用性の低さは、患者が重度の前治療を受けたか、RAIの失敗と疾患の進行の後に選択的に登録されなかったため、慎重に解釈されるべきである。

免疫チェックポイント阻害薬とBRAF阻害薬の併用は BRAfV600E+甲状腺癌に対する免疫系を強化する

- 未分化癌ATCは最も致死性の高い甲状腺癌であり、集中的な化学療法や放射線療法、BRAFiによる標的療法を組み込んでも、通常は数カ月間しか生存しない[91]。最近ではATCの遺伝子変異量の多さやPD-L1発現率の高さ、TIL浸潤率の高さなどの特徴がICIの安全性と共に明らかになり[98]、致死性甲状腺癌に対する免疫療法の使用への関心が新たに高まることとなった[100]。しかしやはり、3件の前向き臨床試験では、PFSやOSに抗PD-L1免疫療法の効果は低いことが示された[29, 101-104]。
- 現在行われている挑戦は耐性や有害事象を抑えながらICIの有効性を向上させることである。
- 最初に単剤療法が失敗したため、現在は侵襲性の高いTC患者に対するICIの併用療法に関する検証が増えている。しかしICIと放射線療法もしくは化学療法との組み合わせはATCに対して効果が薄い一方で[103, 104]、癌遺伝子BRAfV600EはTCにおいてPD-1/PD-L1の過剰発現を制御することが示された[35, 62, 67, 69, 70, 75, 105]。BRAfV600EとPD-L1・PD-1発現の間の正の相関性は臨床的にぎわめて重要であり、ICIとBRAFiの併用療法へのTC患者の選択に利用できる可能性がある。
- 単剤療法よりもICIとBRAFiの併用療法の方がPFSおよびOSが優れていたことが示されている。難治性BRAfV600E+ATC患者の30%はこの併用により完全寛解や長期的寛解を達成し、既存のあらゆる治療で見られなかった目覚ましい結果が得られた[29, 101, 102]。この最初の成功に基づいて、動物モデルを用いた研究では、有効性の低かった単剤療法と比較しBRAFi+ICIの併用では腫瘍の顕著な縮小とOSの改善が認められた[51, 89, 90]。

分子的視点から、BRAFi+ICIの併用療法による抗腫瘍作用をどのように説明できるか。

- BRAFiは、腫瘍細胞が増殖し生存するための癌遺伝子依存性を利用し、癌遺伝子BRAfV600Eを擁する腫瘍細胞を標的とし死滅させる。同様に、癌遺伝子BRAfの下流標的、PD-L1の発現が腫瘍細胞表面上で減少する可能性。この場合、BRAFi療法が奏功し腫瘍は対抗するため、併用により抗腫瘍効果が追加されることはない。
- しかしBRAFi標的療法のみでは効果が十分とはいえず、腫瘍PD-L1発現は高確率で持続[66, 106, 107]。これらの興味深い結果から上述の抵抗性のメカニズムに関していくつかの仮説が生まれている。これには①腫瘍抵抗性の急速な発生、②ポリクローナルな腫瘍不均一性、③腫瘍血管新生の少なさがある[109]。これらはすべてMAPK経路の本質的活性化およびPD-L1の下流発現と関連している。
- 癌細胞は死滅する際に腫瘍の微小環境内に腫瘍抗原を放出すると示唆。食細胞（樹状細胞やマクロファージ等）は、動員されるとこれらの腫瘍抗原を取り込み、抗原が提示され、T細胞はプライミングされる[110]。
- したがってBRAFiは免疫原性細胞死を誘発し、それが、最初の [111]。そのため、チロシンキナーゼBRAFi治療で生存した残存腫瘍細胞に対して細胞毒性免疫応答を促す阻害薬（KI）クリゾチニブ（ALK-ROS1阻害剤）による免疫原性細胞死に関する最近のエビデンスに特に注目が集まっている [112]。腫瘍細胞の他にも、過去10年間のうちに、BRAFiはWTBRAfを発現する宿主免疫細胞のMAPK経路を活性化させ、それにより自らの活動性と腫瘍浸潤を強化するというエビデンスが得られている。これらの外因性機序は、大量のT細胞浸潤とI型IFNの顕著な産生、PD-L1による腫瘍の間接的上方制御を伴う炎症最中のATCの微小環境の確立に関する報告と一致する[66, 106, 107]。
- BRAFiによる特定の抗腫瘍活性と免疫系への作用が組み合わさると、標的療法の複合的な抗腫瘍作用とBRAFi+ICI併用による追加的有効性が支持される可能性がある[66, 106, 107]。原理的にこの相乗効果的な組み合わせは、各薬剤に対する自然/獲得耐性メカニズムを克服すると考えられる。またATC未分化癌の他にもこの組み合わせは、ATCと癌遺伝子BRAfV600Eを共有する難治性の進行性高分化甲状腺癌WDTCに対しても有効。最初に少数患者を対象にして得られたこれらの肯定的結果や動物モデルの機械論的な要約を考慮し、高侵襲性甲状腺癌に対するBRAFi+ICIの併用に関して今後さらに多施設研究や前向き無作為化臨床試験等を行うことを強く奨励する。

今後の展望

- 免疫療法の領域では、ICIとその他のKI（ATC未分化癌治療のレンバチニブ等）を併用し、宿主の免疫や炎症反応、上皮間葉転換を調整する治療法が増加[113]。
- ICIとRET阻害薬（ニボルマブ+カボザンチニブ）を併用し、PD-L1を下行制御することで[83]肝細胞癌治療としても存在[114]。
- Hu-Lieskovanらは前臨床試験で、BRAfV600E+黒色腫におけるBRAfi+MEKi+抗PD-1/PD-L1の3種併用の有効性について説明[115]。
- BRAfV600E+甲状腺癌におけるBRAfiの免疫系への効果を考慮すると、腫瘍抗原提示を増加させ、エフェクターT細胞の腫瘍部位への移動を促進することによってもたらされるBRAfi+MEKi併用による腫瘍免疫の展望が明らかになる。これら浸潤腫瘍はPD-L1発現のため、単剤もしくは2剤の抗MAPK標的療法とは異なりPD-1の遮断により持続的な腫瘍の退行を誘発[115]。臨床現場で使用する前に、この前途有望なBRAfi+MEKi+抗PD-1/PD-L1 3種併用療法の有効性および副作用について、BRAf変異を伴うATC未分化癌、PDTC低分化癌、MTC髄様癌を対象に現在研究が行われている（NCT03181100臨床試験）（表5）。ICIと発癌性因子阻害薬の併用療法の開発により難治性甲状腺癌TCの治療において飛躍的進歩がもたらされる可能性がある。

免疫チェックポイント阻害薬併用への今後の期待

- 2020年5月の時点では、標準治療後の切除不能再発性・転移性甲状腺癌TCにおけるPD-1/PD-L1標的免疫療法についてアクティブに評価している臨床試験が16件存在
(<http://www.clinicaltrials.gov/>) (表5)。
- 抗PD-1を使用した10件とPD-L1阻害薬を使用した6件の臨床試験が、単剤療法、RAI、KI、放射線療法、化学療法、その他の免疫療法や腫瘍溶解性細菌との併用療法として進行中。
- これらの試験を通して、致死性甲状腺癌TCの管理および克服を目指した効果的な抗PD-1/PD-L1併用療法が開発されることを期待。

表5 甲状腺癌抗PD-1/PD-L1免疫療法の臨床試験

ICI	併用	条件	国	推定登録数	研究段階	NTC No.	
抗-PD-1	ニボルマブ	±抗-CTLA-4	稀な腫瘍	米国	818	2	NCT02834013
		(イピリムマブ®)	RAI難治性TC	米国	54	2	NCT03246958
	ペムプロリスマブ	—	進行性難治性充実性腫瘍	世界中	1395	2	NCT02628067
		—	進行性難治性の稀な充実性腫瘍	フランス	350	2	NCT03012620
		—	ATC	米国	20	2	NCT02688608
		—	進行性の切除不可能なMTC	米国	30	2	NCT03072160
		± 化学放射線療法 ± 手術 (ドセタキセル+ドキシゾルピシン+IMRT)	ATC	米国	NA	2	NCT03211117
		± 化学療法(ドセタキセル)	化学療法の効果が低いTCおよび唾液腺癌	米国	46	2	NCT03360890
± RTKi (レンバチニブ®)	進行性難治性DTC	米国	60	2	NCT02973997		
± 抗菌剤 Clostridium Novyi-NT	進行性難治性充実性腫瘍	米国	18	1	NCT03435952		
抗-PD-L1	アテゾリズマブ	± BRAFi(ベムラフェニブ®)	PDTC-ATC-MTC	米国	50	2	NCT03181100
		± MEKi(コビメチニブ®)					
		± VEGFi(ベバシズマブ®)					
		± 化学療法 (Nab-パクリタキセル/パクリタキセル)					
± RTKi(カボザンチニブ®)	進行性固形がん	欧州、米国	17320	1/2	NCT0317096		
デュルバルマブ	デュルバルマブ	± 抗OX40薬 (PF-0451860)	進行性難治性固形がん腫瘍	米国	184	1/2	NCT03217747
		± 抗TNFRSF9抗体 (ウトミルマブ®)					
		± 放射線治療					
デュルバルマブ	デュルバルマブ	± RAI	進行性DTC	米国	NA	1	NCT03215095
		± 抗CTLA-4抗体Tremelimumab	進行性難治性DTC	スペイン	46	2	NCT03753919
		± 抗CTLA-4抗体 Tremelimumab	転移性ATC	米国	NA	1	NCT03122496
		± 放射線治療					

総括

- 甲状腺は、世界的に増加しつつある免疫療法で自己免疫と癌の分野で脚光を浴びている。
- 甲状腺癌TCに焦点をあてたレビューおよびメタアナリシスと比較し[69, 85, 86]、本研究で甲状腺癌やAITD、甲状腺irAEに共通するPD-1/PD-L1経路の関与について概要を紹介（図1、2）。
- その一方で、甲状腺irAEを生じるリスクが高くPD-1/PD-L1遮断の結果が良好な患者を対象にT細胞の活動、ひいてはAITDの進行を抑制するうえでのPD-1/PD-L1の遮断に関する考察も行った。
- これはAITD治療の免疫チェックポイントへの作用に関する生物学的根拠を支持するものと考えられる。同様に癌細胞はPD-L1を介して免疫回避する。
- 癌遺伝子BRAfV600Eまたは炎症性微小環境は（主にAITDに引き起こされて）PD-L1を誘発、それにより甲状腺腫瘍の増殖や侵襲、脱分化が進むおそれがある。その結果、PD-L1が診断的・予後的バイオマーカーの1つとして提唱された。
- PD-L1は患者層別化に感度・特異度的に不十分であり、甲状腺癌TCの診断的・予後的精度を高めるためには、他の臨床病理学的特徴を伴うマルチマーカーパネルに統合する必要がある。
- PD-1/PD-L1経路を標的とする免疫療法は、主にBRAfIと併用した場合に、進行性、再発性、転移性の甲状腺癌に対する新たな治療方法として有望となりうる（図2）。

結語

- 過去10年間、根治不能癌に対する救命の選択肢として免疫療法が革新的進歩。
- 今後10年間は現在試験中のPD-1/PD-L1経路が、高精度な甲状腺腫瘍学で応用されるようになることが期待。
- PD-1/PD-L1をバイオマーカーおよび治療戦略として通常の臨床現場に導入する進歩が求められている。
- 大規模共同研究を行いPD-L1の基本的役割について更なる見解を得て、臨床的層別化、治療抵抗性を克服していきたい。