

免疫チェックポイント阻害薬の現在

山口研成

がん研究会有明病院消化器化学療法科 部長

はじめに

従来の免疫療法はすべて、リンパ球を活性化させて癌を攻撃させるという刺激系のものであった。しかし実は、癌は programmed death (PD) -1 と PD-ligand (L) 1 のシグナルによってT細胞の攻撃を回避しており、刺激系では効果が出ないことがわかった。免疫チェックポイント阻害薬は、こうしたシグナルを阻害することで癌への攻撃を有効にするものである。

免疫療法の歴史を辿ると、まず1970年に癌免疫監視説が提唱され、1970～1983年頃に制御性T細胞が報告された。1984～1987年にかけてT細胞が癌を攻撃していることが明らかになり、1994年には実験レベルで免疫チェックポイント阻害薬の機序が証明された。そして2000年頃、抗 cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA) -4 抗体に作用するイピリムマブなどが登場し、CTLA-4 と PD-1 のリガンドが同定されてきた。そこからバイオマーカーが発見され、免疫療法が開発されてきた。現在開発されている薬剤はほとんどがPD-1 や PD-L1 を阻害するものである。

免疫チェックポイント阻害薬の効果を上げるためには、いくつかの要因が検討されている。まず、腫瘍組織中の遺伝子変異量 (tumor mutation burden : TMB) が挙げられる。TMBが増えるとT細胞が癌を攻撃しやすくなる。TMBが多いか少ないかによって阻害薬が効く癌と効かない癌が決まってくるのではないかと考えられており、マーカーとしても重要である。PD-L1 の発現についても、有効性を高める役割とマーカーとしての役割の両面から研究されている。効果の発現をモニタリングする方法としては、tumor infiltrating lymphocyte (TIL)

といわれる腫瘍浸潤リンパ球や高頻度マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high : MSI-high) など重要視されている。Human leukocyte antigen (HLA) の影響については検討中である。また別の観点として、腸内細菌と免疫との関係も近年注目されている。また、免疫療法と放射線療法との併用も重要である。放射線によってDNAが傷つき、癌細胞が死滅した際に血中へ放出されることで免疫性が上がると考えられている。

消化器癌における現状

1

大腸癌については、免疫チェックポイント阻害薬の開発は難航している。

食道癌については、喫煙・飲酒の要因が大きいため遺伝子変異が多く蓄積するものと考えられ、免疫チェックポイント阻害薬が効きやすいのではないかと考えられている。実際に第Ⅱ相試験において中央判定による全奏効率 (overall response rate : ORR) は17%、中央判定による病勢コントロール割合 (disease control rate : DCR) は42%という結果が出ている¹⁾。現在はニボルマブの第Ⅲ相試験が行われている。

ニボルマブは肝細胞癌に対しても検証中であり、ウイルス感染中に用いると免疫機能によってウイルスを過剰に排除する働きが生じ、その過程でさまざまな臓器障害を招くのではないかと懸念があったが、B型肝炎、C型肝炎を併存していたとしても、免疫関連副作用 (immune-related adverse events : irAE) の増加はみられなかったという報告がなされている²⁾。現在、第Ⅲ相試験が継続中である。

胃癌については抗CTLA-4抗体、PD-1阻害薬の作用が検討された。日本・韓国・台湾で行われたニボルマブと best supportive care (BSC) 群とを比較したATTRACTION-2試験では、3次治療以降においてニボルマブを投与することで、主要評価項目である全生存期間 (overall survival : OS) の中央値はニボルマブ群5.26ヵ月、対照群4.14ヵ月 [ハザード比 (hazard ratio : HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.51～0.78, p<0.0001] という結果が得られ、ニボルマブは保険収載されることとなった。ニボルマブでは3次治療において12ヵ月生存

PROFILE



Kensei Yamaguchi

やまぐち・けんせい ●1990年防衛医科大学校卒業。1992年自衛隊中央病院内科医員。1996年埼玉県立がんセンター臨床検査部医員。2013年埼玉県立がんセンター消化器内科科長兼部長。2015年がん研究会がん研有明病院消化器センター消化器化学療法科部長。2016年がん研究会がん研有明病院臨床研究センター企画・品質管理部 (臨床試験推進部) 部長 (兼務)、臨床試験支援部副部長 (兼務)、臨床研究開発センター長
【専門領域】 消化器癌, 化学療法