



# CTLA-4, PD-1/PD-L1 に続く有望な標的因子は なんですか？

猪爪隆史 Takashi INOZUME

山梨大学医学部皮膚科学講座 講師



## はじめに

がん免疫における重要な役割を担うT細胞が活性化するためには、T細胞受容体を介した特異的抗原刺激の他に補助刺激シグナルが必要である。補助刺激シグナルを伝達するT細胞表面分子のことを共刺激分子、抑制シグナルを伝達するT細胞表面分子のことを共抑制分子と呼ぶ。これらの分子は抗原提示細胞、がん細胞、間質細胞などさまざまな細胞に発現する特異的リガンドと結合し、シグナルを産生する。共抑制分子とそのリガンドを介したT細胞抑制機構は免疫チェックポイントとも呼ばれ、がんに対するT細胞反応にも免疫チェックポイントが強く作用していることから、がんの治療標的となった。本稿では、がんの新規治療標的として有望視され、それらを標的とした早期臨床試験が開始されている<sup>1)</sup>、細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 : CTLA-4)、プログラム細胞死リガンド1 (programmed death-1 : PD-1)、プログラム細胞死リガンド1 (programmed death ligand 1 : PD-L1)以外の共刺激分子、共抑制分子について解説する(図1)。

## 共刺激分子

### 1. 4-1BB

CD4 およびCD8<sup>+</sup>T細胞に活性化に伴って発現され、リガンドは主にT細胞や抗原提示細胞の活性化に伴って発現される4-1BBLである<sup>2, 3)</sup>。4-1BBのT細胞活性化シグナル経路はCD28シグナルと独立している。4-1BBシグナルはエフェクターT細胞のアポトーシスを抑制したり、活性を増強したりする。腫瘍環境下において腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T-lymphocyte : CTL)にPD-1とともに高く発現している<sup>4)</sup>。最近のヒト化刺激抗体の臨床試験では、一部の血液がんに対する効果と肝毒性が報告された。固形がんに対しては単剤では効果がなく、抗PD-1抗体との併用効果が検討されている<sup>1, 5)</sup>。

### 2. OX40

CD4 およびCD8<sup>+</sup>T細胞に活性化に伴って発現され、そのリガンドは主にT細胞や抗原提示細胞において活性化に伴って発現されるOX40Lである<sup>2, 3)</sup>。OX40シグナルはエフェクターT細胞に活性化、生存、増殖、サイトカイン産生を促す一方、制御性T細胞の機能は減弱させる。