

## 免疫チェックポイント阻害剤

### ⑭【胃癌】

太田弓子

Yumiko Ota

がん研有明病院消化器化学療法科

山口研成

Kensei Yamaguchi

がん研有明病院消化器化学療法科 部長

#### 免疫チェックポイント阻害剤について

免疫チェックポイント阻害剤は、その名の通り、免疫チェックポイント分子を阻害する薬剤である。免疫チェックポイント分子にはCTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) やPD-1 (programmed death-1), PD-L1 (programmed death-ligand 1) などがあり、自己に対する免疫応答の抑制(免疫寛容の維持)や感染などへの過剰な免疫応答を抑制する働きがあり、免疫においてブレーキの役割を果たしている分子である<sup>1,2)</sup>。

がんが発生すると、まずNK細胞(natural killer cell)やマクロファージなどの攻撃を受ける。その際、がんからは腫瘍抗原ペプチドが放出される。このペプチドを抗原提示細胞(antigen-presenting cell: APC)が貪食し、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex: MHC)にこれを提示する。T細胞もこのペプチドを認識し、APC上にあるB7と呼ばれる分子と、CD28と呼ばれる受容体で接着する。その結果、T細胞が活性化されがんを攻撃する、いわゆる免疫応答が起こる<sup>1,2)</sup>。一方、活性化されたT細胞上には、CTLA-4やPD-1といった前述の免疫チェックポイント分子の発現が誘導される。CTLA-4は、同じくT細胞上にあるCD28よりもAPCと接着しやすい。こうしてCTLA-4がAPCと接着すると、T細胞は不活化され、がんへの攻撃が抑制され、免疫寛容の状態となる。また、制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)上には常にCTLA-4が発現しており、TregがCTLA-4を介してAPCと結合す

ると、APC上のB7の発現を阻害することでT細胞はAPCと結合ができず、結果的にT細胞の活性化の抑制につながる。

また、活性化されたT細胞上のPD-1は、APCや末梢実質臓器(心臓、肺、肝臓など)に発現しているPD-L1と結合することで、T細胞の活性が抑制される<sup>1,2)</sup>。PD-1のリガンドにはPD-L2も知られており、がん細胞の中にはPD-L1やPD-L2が発現しているものがあり、がん細胞はこれらを介したT細胞との結合により、T細胞からの攻撃を回避している。近年、CTLA-4やPD-1、PD-L1を標的とした抗体療法の登場により、T細胞の活性化を維持しがんに対する免疫応答を促進し、悪性黒色腫(メラノーマ)<sup>3-5)</sup>や非小細胞肺癌<sup>6,7)</sup>、悪性リンパ腫<sup>8)</sup>や腎細胞癌<sup>9)</sup>において抗がん作用を発揮することが報告されている。

#### 進行・再発胃癌に対する免疫チェックポイント阻害剤治療について

がんの遺伝子変異が多いとさかんに腫瘍抗原ペプチドが放出され、前述の免疫のメカニズムが働き、がんに対する免疫応答が活発になる。メラノーマなどの皮膚癌や肺癌はがんの遺伝子変異が多く抗原性の高いがんとして知られており<sup>10)</sup>、免疫チェックポイント阻害剤による治療効果が報告されている。胃癌においても遺伝子変異の頻度や数が比較的多いことが知られている<sup>10)</sup>。わが国を含む東アジアでは国際多施設共同二重盲検比較試験(ATTRACTION-2)<sup>11)</sup>において、標準化学療法が不応または不耐の切除不能進行・再発胃癌(食道胃接合