

## 複合免疫療法

### 第4回 分子標的薬と免疫チェックポイント阻害剤

谷口 智憲

Tomonori YAGUCHI

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 講師

河上 裕

Yutaka KAWAKAMI

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 教授

#### はじめに

抗CTLA-4抗体や、抗PD-1抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤は、悪性黒色腫や肺癌など複数の固形がんにおいて承認され、明らかな臨床効果を示すに至った。しかし、単独使用では奏効率10～30%程度であり、奏効率の向上を目指した複合免疫療法の開発が重要と考えられる。

がん細胞に対する免疫応答は、がん種間、患者間で異なり、治療前からがん組織内にT細胞浸潤が認められるinflamed（炎症）型腫瘍と、それが認められないnon-inflamed（非炎症）型腫瘍に大別できる。これまでの研究で、ニボルマブなど、PD-1/PD-L1を標的とした治療は、おもにinflamed型腫瘍の特徴を示すがん種、症例に効果を挙げている。Inflamed型腫瘍では、ある程度は抗腫瘍T細胞応答が起こり、活性化した抗腫瘍T細胞が腫瘍内に浸潤している。しかし、このT細胞が産生するIFN- $\gamma$ などにより、PD-L1やインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(indoleamine 2,3-dioxygenase : IDO)などのさまざまな免疫抑制分子が、がん細胞や免疫細胞などに発現し、T細胞機能を抑制してしまい、十分な抗腫瘍効果が発揮できていない状態となっている。この段階での、おもな抑制機構がPD-L1の場合にのみ、PD-1/PD-L1を標的とした治療は単独でも効果を発揮できると考えられる。一方、多くの症例ではnon-inflamed型であり、免疫原性の高い抗原の欠如、T細胞の誘導や浸潤の抑制など、さまざまなメカニズムが考えられている。

現在、がん、治療に使われている分子標的薬は、がん

細胞の増殖もしくは、血管新生を阻害することを狙って開発されてきたが、抗腫瘍免疫応答にも影響を与えることがわかっており、免疫療法との最適な併用方法を見つけることが重要である。

#### がんシグナル伝達分子を標的とした分子標的薬

Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル、PI3K/Aktシグナル、MAPKシグナル、STAT3シグナルなどのがんシグナル伝達経路は、がんの増殖にかかわるだけでなく、各種免疫抑制分子の発現に関与し、がん免疫療法に対する耐性の一因となっている可能性がある<sup>1,2)</sup>。

ヒト悪性黒色腫腫瘍組織の遺伝子発現解析では、non-inflamed型を示す症例における、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路の亢進が報告されており、その原因は、 $\beta$ -cateninの活性化で樹状細胞(dendritic cell : DC)の腫瘍内浸潤に重要なCCL4が抑制されているからだと推察されている<sup>3)</sup>。最近では、悪性黒色腫に限らず、大腸癌や頭頸部癌など複数のがん種で、Wnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路の亢進が、non-inflamed型の腫瘍微小環境の構築に関与している可能性が示されている<sup>2)</sup>。

PTEN欠損によりPI3K/Aktシグナル経路が亢進しているヒト悪性黒色腫症例では、腫瘍内T細胞浸潤が低下しており、抗PD-1抗体の臨床効果が弱いこと、さらにマウスモデルでは、PI3K阻害剤が抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体の治療効果を増強することが報告されている<sup>4)</sup>。本シグナル経路による免疫抑制の機序に関しては、不明な点も多いが、CCL2や血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)の