

[免疫チェックポイント阻害薬]

准教授 中島正夫¹⁾, 佐古田幸美²⁾, 教授 玉田耕治²⁾
Masao NAKASHIMA Yukimi SAKODA Koji TAMADA

1) 山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学

2) 山口大学大学院医学系研究科免疫学

Summary

がん免疫逃避機構を解除することを目的とした免疫チェックポイント阻害薬の登場により、がんに対する新たな標準療法として免疫療法が認識される時代が到来している。免疫チェックポイント阻害薬には、主にT細胞のpriming phaseで作用する抗CTLA-4抗体と、effector phaseで作用する抗PD-1/PD-L1抗体が臨床応用されており、既存の標準療法に不応となった進行がんに対して治療効果を示している。免疫チェックポイント阻害薬は長期の効果持続、遅延性の効果発

現、偽増悪や免疫関連有害事象の出現など、従来のがん治療薬とは異なる特性を有しており、その作用メカニズムの理解や適切な対処法に関する知識が求められる。一方、免疫チェックポイント阻害薬が奏効する症例は2～3割程度であり、がん細胞の遺伝子変異量やPD-L1発現レベルを始めとした治療効果予測バイオマーカーの同定や、他の治療法との組み合わせによる複合的がん免疫療法の開発が重要な課題である。

Key words

➤ CTLA-4 ➤ PD-1 ➤ PD-L1 ➤ がん新生抗原 ➤ バイオマーカー

はじめに

2013年にScience誌が“Breakthrough of the Year”にがん免疫療法を選出してから5年が経過した。これまで懐疑的であった腫瘍内科医や外科医までもが手術、化学療法、放射線療法に次ぐ第4の治療法としてがん免疫療法を認識する時代が到来している。その原動力として、がん免疫療法に新たな息吹を与えた「免疫チェックポイント阻害薬」が重要なプレイヤーであることには論を待たず、現在きわめて活発な研究・開発競争が繰り広げられている。本稿では免疫チェックポイント阻害薬の現状および大腸がんにおける位置づけについて概説する。

免疫チェックポイント分子を介したがん免疫逃避機構

通常、自己抗原を認識するT細胞は胸腺における中枢性免疫寛容のメカニズムにより選択・除去される。しかしこのメカニズムは完璧ではなく、胸腺での除去を逃れた一部の自己反応性T細胞に対しては、末梢組織において免疫寛容を誘導するメカニズムが必要である。つまり過剰な自己免疫応答を抑制するためのチェックシステムが作動しており、その1つが免疫チェックポイント分子である。免疫チェックポイント分子には少なくとも2つの作用点が存在し、1つがリンパ球の活性化誘導段階(priming phase)での抑制であり、CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)分子がその代表である。もう1つは活性化し