

免疫チェックポイント阻害剤 【悪性リンパ腫】

錦織桃子

Momoko NISHIKORI

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

はじめに

悪性リンパ腫においては、従来から存在する抗がん剤に加え、抗体製剤やシグナル阻害剤、エピゲノム修飾薬などさまざまな作用点をもつ新規薬剤の開発が進み、これらの一部は日常臨床にも登場しはじめている。そうした中で、免疫チェックポイント阻害剤は、今後の有望性から特に注目を集める薬剤となっている。

CTLA-4 と PD-1

T細胞は抗原提示細胞からT細胞受容体を介した主シグナルのほか、共刺激分子を介した副シグナルも受容し、そのバランスによって最終的にT細胞の反応強度が決定される。CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)とPD-1 (programmed cell death-1)はともに抑制性の共刺激分子であり、CTLA-4 を介したシグナルは主にリンパ組織におけるT細胞の初期の腫瘍抗原感作(プライミング期)、PD-1 を介したシグナルは主に腫瘍巣におけるT細胞の抗腫瘍免疫(エフェクター期)を抑制する作用をもつ。

免疫チェックポイント阻害剤はこれらの抑制性シグナルを遮断することで抗腫瘍免疫の増強を図る抗体製剤である。抗CTLA-4抗体であるイピリムマブのB細胞リンパ腫に対する治療効果は単剤では限定的であることが示されており¹⁾、リンパ腫に対する免疫チェックポイント阻害剤の治療研究は主に抗PD-1抗体(ニボルマブ、ペンブロリズマブ)を中心に進められている。

ホジキンリンパ腫

再発・難治性ホジキンリンパ腫に対する抗PD-1抗体治療は、ニボルマブの第I b相試験(n=23)では全奏効率(overall response rate: ORR) 87%、24週の無増悪生存期間(progression-free survival: PFS) 86%、またペンブロリズマブの第I b相試験(n=31)ではORR 66%、24週のPFS 69%といずれも高い有効性が示されている^{2,3)}。また、ペンブロリズマブの第II相試験では自家移植やブレンツキシマブ ベドチンの治療歴に関わらず、ORR 65~72%、完全奏効率(complete remission: CR) 20%台であったとの結果が第58回米国血液学会(the American Society of Hematology: ASH)年次総会で報告されている(Moskowitz MD, et al. abstract No.1107)。ホジキンリンパ腫ではH/RS細胞と腫瘍浸潤T細胞の間にPD-1シグナルが介在していることをわれわれは過去に報告しており⁴⁾、そうした独特の病態が抗PD-1抗体の高い有効性に関与するものと推測される。

非ホジキンリンパ腫

再発・難治性非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫に対するニボルマブの第I b相試験では、B、T細胞リンパ腫の両群において奏効症例が存在したことが報告されており⁵⁾(表1)、単剤ではホジキンリンパ腫ほど有効性は高くないものの、今後他剤との併用などにより治療効果を高められることが期待される。一方、多発性骨髄腫では、27例中ニボルマブ単独で奏効した症例は皆無であった。多発性骨髄腫ではPD-1リガンドがしばし