

「肝臓内科レター第82号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

秋も深まり紅葉が美しくなってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、現在の進行がん治療において重要な位置を占めるようになった免疫チェックポイント阻害剤について概説しておきたいと思えます。

<免疫チェックポイントと免疫チェックポイント阻害剤>

免疫チェックポイント阻害剤が登場するまでのがん免疫療法としては、がん抗原分子を投与する「がんワクチン療法」、末梢血や腫瘍局所から採取したT細胞などを体外にて処理・増殖させた後に輸注する「エフェクター細胞療法」などが行われていましたが、臨床試験で明確な有用性を示したものはありませんでした。近年の研究によって、がん免疫が働きにくいのは、がんを中心とした免疫抑制環境が形成されているためであることがわかってきました。この免疫抑制環境を形成する重要な要素が免疫チェックポイントです。

免疫チェックポイントは、もともとT細胞の過剰な活性化を抑制して自己への攻撃を防ぐしくみです。活性化したT細胞の表面にはCTLA-4（細胞障害性Tリンパ球抗原4）やPD-1（Programmed cell death 1）などの受容体（免疫チェックポイント）が発現し、攻撃を抑制するスイッチとしての働きをしています。正常組織では、抗原提示細胞がこれらに結合してスイッチを押す分子（リガンド）を発現してT細胞の活性化を抑えています。同様に、がん細胞もリガンドを発現することでT細胞から攻撃されなくなる状態を作っているため、T細胞側のスイッチ、もしくはがん細胞側からスイッチを押す分子を抗体（免疫チェックポイント阻害剤）でブロックすると、抑制はずれてT細胞ががん細胞を攻撃することが期待されます（生物の科学 遺伝 Vol.73 No.1 004-012）。

<CTLA-4とPD-1>

現在まで10種類以上の免疫チェックポイント分子と、それぞれの免疫チェックポイントに結合する分子（リガンド）が同定されていますが、その中で抗体製剤による臨床応用が行われているものは、CTLA-4（細胞障害性Tリンパ球抗原4）、PD-1（Programmed cell death 1）、およびPD-1のリガンドPD-L1（Programmed cell death 1 ligand 1）です（日内会誌 106;2645-2658:2017）。

CTLA-4は活性化リンパ球で発現している分子で、1987年に発見された時点でその働きがT細胞の細胞障害性と関係することはわかっていました（Nature 328;267-70:1987）。1995年になって、米国の免疫学者 James P Allison 博士らが、CTLA-4がT細胞の免疫応答を抑制していることを発見しました（J Exp Med 182;459-465:1995）。さらに、Allison 博士らは、抗CTLA-4抗体を動物モデルに投与すると抗腫瘍免疫応答が増強されること、つまりチェックポイント阻害剤が悪性腫瘍の治療に使用できる可能性を示しました（Science 271;1734-1736:1996）。そこで製薬会社 Medarex 社（Bristol-Meyers squibb が2009年に24億ドルで買収）が関わって抗CTLA-4抗体（遺伝子組み換えヒトIgG1モノクローナル抗体）「イピリムマブ（ヤーボイ®）」の開発につながり、Allison 博士は2015年ラスカー賞、2018年には京都大学の本庶佑教授とともにノーベル医学・生理学賞を受賞されました。

CTLA-4のリガンドは樹状細胞などの抗原提示細胞で発現するCD80とCD86という分子で、これらは感染症などの抗原刺激があった際にT細胞を活性化するためにT細胞上のCD28に結合します。CTLA-4はT細胞が活性化

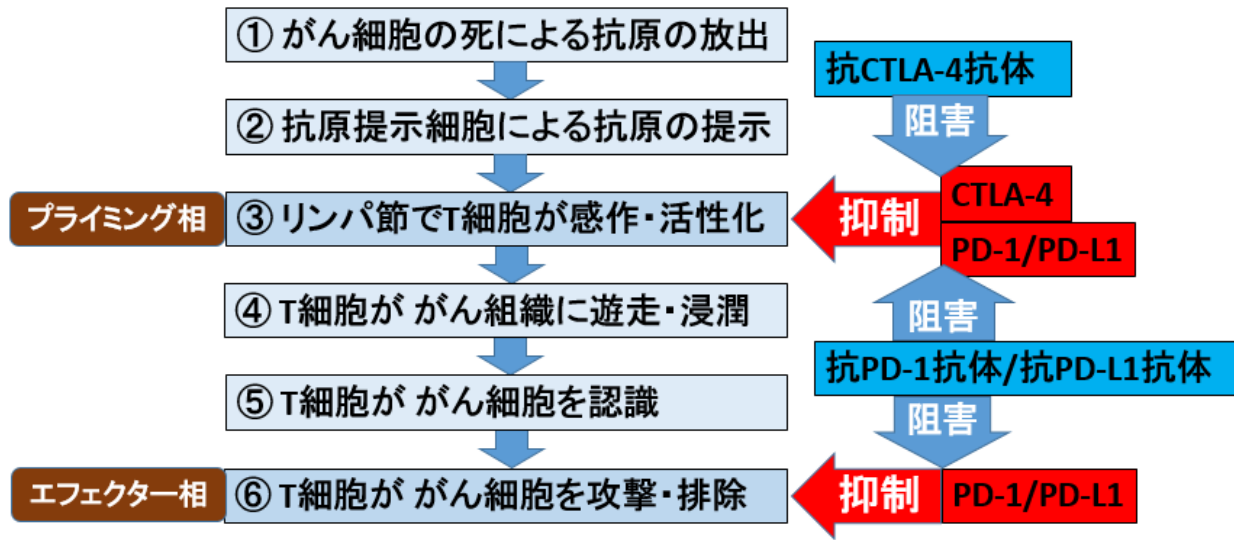
してから発現し、CD80/86 は CD28 よりも CTLA-4 と強く結合するので T 細胞の活性化が止まるという、T 細胞活性化が不要に長続きしないためのしくみです。このため仮に CD80/86 に対する抗体を投与しても CD28 を介した T 細胞の活性化がないので免疫チェックポイント阻害剤になりません。逆に CTLA-4 そのものを薬剤の構成要素として使用し、CD80/86 に結合させて CD28 への結合を阻害して T 細胞活性化を抑える関節リウマチ治療薬「アバタセプト（オレンシア®）」が開発されています（日本内科学会雑誌 100;2979-84:2011）。

PD-1 は、1992 年に京都大学の本庶佑教授の研究室で、T 細胞が異物を排除した後に細胞死（アポトーシス）する時に誘導される遺伝子として発見されました（EMBO J 11;3887-3895:1992）。本庶研究室はもともと免疫グロブリンのクラススイッチ（IgM→IgG など）の仕組みの解明に長年取り組んでおり、その過程でいろいろな遺伝子を見つけて研究を展開していたそうです（JT 生命誌研究館 Scientist Library 分子生物学 37 号）。PD-1 も CTLA-4 と同様すぐには機能がわかりませんでした。PD-1 遺伝子を欠損（ノックアウト）させた C57/BL6 系統のマウスが、1 歳くらいで糸球体腎炎・関節炎を発症したことで PD-1 は免疫応答を負に制御していることがわかり（Immunity 11;141-151:1999）、さらに、PD-1 に結合するリガンド PD-L1 が同定された結果、免疫チェックポイント分子であることが判明しました（J Exp Med 192;1027-1034:2000）。そして、日本の小野薬品と前出の Medarex 社が関わって抗 PD-1 抗体（遺伝子組み換えヒト IgG4 モノクローナル抗体）「ニボルマブ（オプジーボ®）」が開発されました。

＜抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体による臨床試験＞

2000 年に悪性黒色腫を対象としたイピリムマブの臨床試験が開始され、ようやく 2010 年に長期予後を改善している結果が発表されました（NEJM 363;711-723:2010）。ニボルマブは悪性黒色腫のみならず、非小細胞性肺癌と腎細胞癌も対象にして臨床試験を行い有効な結果を示しました（NEJM 366; 2443-2454:2012）。日本ではニボルマブが 2014 年、翌 2015 年にイピリムマブが「根治切除不能な悪性黒色腫」に適応となりました。

がん免疫応答のしくみと免疫チェックポイント阻害剤

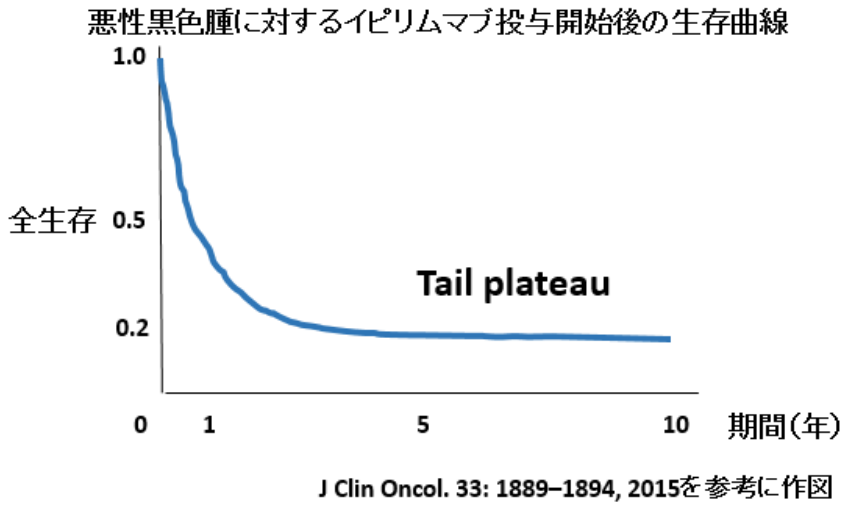


Immunity 39: 1-10, 2013を参考に作成

CTLA-4 は T 細胞の中で免疫抑制的に働く制御性 T 細胞（Treg）にも発現していて、自己に対する免疫寛容に重要な役割を果たしているため、抗 CTLA-4 抗体では自己免疫系の副作用が強くなるということが知られています（日本臨床免疫学会会誌 40;102-107:2017）。CTLA-4 と PD-1/PD-L1 は、がん免疫応答のしくみの中で、両者ともに T 細胞ががん抗原に感作・活性化するプライミング相を抑制しますが、がん細胞を攻撃するエフェクター相には CTLA-4 は影響しません（Immunity 39;1-10:2013）。そのためか、結果的には、先行して苦労を重ねて開発された抗 CTLA-4 抗体よりも、後から出てきた抗 PD-1 抗体の方が副作用の点でも使いやすく、より多くの種類のがんに対して効果があることが明らかになり使用が承認されています（生物の科学 遺伝 73;004-012:2019）。

<免疫チェックポイント阻害剤の奏効の特徴>

チェックポイント阻害剤の“long durable response”



免疫チェックポイント阻害剤は通常の抗癌剤とは奏効の仕方が異なります。左の図は進行した悪性黒色腫に対する抗CTLA-4抗体イピリムマブの、2つの第III相試験を含む、10件の前向き研究と2件の後向き研究の合計4846人の患者の生存率を集計した論文（J Clin Oncol. 33:1889-1894:2015）に掲載された生存曲線をなぞったものです。2割ほどの症例が著効して長期生存するため約3年の時点から生存曲線が下がらなくなっています。この現象はテールプラトー (Tail plateau) と呼ばれ、がんの種類を問わずチェックポ

イント阻害剤の治療で見られる特徴的な現象です。イピリムマブは3mg/kgもしくは10mg/kgの投与量で3週間間隔4回投与されたのみであり、この結果はチェックポイント阻害剤の効果が長期間持続する“long durable response”を良く示しています。

<免疫チェックポイント阻害剤の副作用—免疫関連有害事象 irAE>

免疫チェックポイント阻害薬は、その作用機序から副作用も独特なものになります。一般的に、免疫チェックポイント阻害薬による免疫抑制の解除に伴う副作用は、T細胞が全身の各臓器に浸潤して免疫反応を起こすことで起こります。このため、副作用は自己免疫疾患に類似した症状を呈し、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) とよばれます。免疫チェックポイント阻害薬のirAEでは、皮膚、消化器系、内分泌系、神経系など、全身のあらゆる臓器に炎症性の免疫反応が発現することが報告されています（日本臨床免疫学会会誌 39;30-36:2016）。

抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体では甲状腺機能障害や皮膚障害は共通していますが、脳下垂体炎の頻度は抗CTLA-4抗体で高く、1型糖尿病は抗PD-1抗体に特徴的で、これは標的抗原を発現している細胞の違いなどによると考えられています。例えば、PD-L1は膵β細胞などの抗原性の高い細胞や臓器に高発現して免疫寛容の維持に重要な役割を果たしているため、抗PD-1抗体の副作用として1型糖尿病が特徴的に見られると考えられています（日本臨床免疫学会会誌 40;102-108:2017）。

今回は肝細胞癌に対するチェックポイント阻害剤の単独治療について述べたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳		○/●		●	●
田中 紘介		●	●	○/●	
栗野 哲史	○/●		●		●
森田 祐輔	●				○/●
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00