

「肝臓内科レター第85号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

オミクロン株の第6波で、季節どころではなくなってしまった感があります。先生方にはこの状況下にもかかわらず、変わらず大変お世話になっており感謝申し上げます。今回は肝細胞癌の最新の全身化学療法であるアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法についてです。

## <抗PD-L1抗体アテゾリズマブ>

胆嚢造影法を開発したことで知られる米国の外科医 Warren H. Cole (1899-1990) は、まれに起きる癌の自然退縮に興味をもって研究を続け、自然退縮の最も重要な要因は免疫の刺激であると確信した、と述べました (Ann Surg 144:366-83:1956, J Surg Oncol 17:201-9:1981)。その後、ベルギーの Thierry Boon 博士のグループが、がん抗原が抗原提示細胞や腫瘍細胞自身から提示され、その抗原ペプチドを認識できる細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が活性化されてがんを攻撃することを確認しました (Science 254:1643-1647:1991, J Exp Med. 183:725-729:1996)。

ところが、これらをもとに考案された「がんワクチン療法」や「エフェクター細胞療法」はなかなか奏効せず、その理由はがんでは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。がんの免疫抑制環境を形成するしくみの中に、本来は CTL の過剰な活性化を抑制して自己への攻撃を防ぐための「免疫チェックポイント」があります。代表的なものは PD-1 (Programmed cell death 1) という受容体で、これに結合する分子 (リガンド) が PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand 1) という蛋白です。PD-L1 は様々な腫瘍で発見が報告されており、CTL 表面の PD-1 に結合することで CTL の腫瘍への攻撃をやめさせていると考えられています (Nat Rev Immunol 8:467-477:2008)。

前号まででてきた免疫チェックポイント阻害剤のペンブロリズマブ (キイトルーダ®) やニボルマブ (オプジーボ®) は CTL 上の PD-1 に対する抗体でした。今回のアテゾリズマブ (テセントリク®) は、Genentech というバイオベンチャー企業—2009年に総額468億ドルでスイスの製薬会社 Roche の完全子会社となった (Wikipedia 「ジェネンテック」)—が開発した抗 PD-L1 抗体で、抗 PD-1 抗体とは逆に、がん細胞に発現している PD-L1 に抗体が結合することで CTL 上の PD-1 に結合できなくするものです。マウスでの実験で抗 PD-L1 抗体の抗腫瘍効果が確認されたためヒト用の抗体「MPDL3280A (アテゾリズマブ)」が作成され、第 I 相試験として非小細胞肺癌、腎細胞癌、悪性黒色腫、頭頸部扁平上皮癌、胃癌、大腸癌、膵癌計 277 人に投与され、忍容性が良好で安全性が許容範囲であることが確認されました (Nature 515:563-567:2014)。さらに各種のがんに対する臨床試験の結果、2016年に進行膀胱癌に対して FDA で承認されたのを皮切りに適応疾患が増えていき、国内でも非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳癌に適応となっています。

抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体は、PD-1 と PD-L1 の結合を妨げる作用機序は同じですが、効果の差については、直接競合させた試験は存在しませんが、非小細胞肺癌では抗 PD-1 抗体のほうがやや奏効率が高いという複数のメタ解析が報告されています (Front Pharmacol. 12:714483:2021)。副作用についても、非小細胞肺癌の 16 の臨床試験によるメタ解析を行った論文があり、これによると、免疫関連有害事象 (irAE) の発生率は、抗 PD-1 抗体 27% vs 抗 PD-L1 抗体 17% と差がありました (BMC Cancer 19:558:2019)。この差が出た理由としては、PD-1 には PD-L1 以外に PD-L2 というリガンドがあるので、抗 PD-1 抗体だと PD-L1、L2 いずれの結合も阻害しますが、抗 PD-L1 抗体では PD-L2 が PD-1 に結合できるためではないかと考察されています。

## <抗 VEGF 抗体ベバシズマブ>

米国の外科医 Judah Folkman (1933-2008) は、がん細胞は腫瘍血管の増殖因子を放出して血管新生を促し自身が増殖するための栄養を得ているに違いないと考え、血管新生を阻害することが癌の制御につながるという仮説を提唱しました (NEJM 285:1182-1186:1971)。しかし Folkman 自身のグループはその増殖因子を見つけ出せず、血管内皮増殖因子 VEGF (Vascular endothelial growth factor) を発見したのは、Genentech 社に所属していた現カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) 病理学教授の Napoleone Ferrara 博士でした。

学術誌 JCI のインタビュー記事によると、Ferrara 博士はシチリア島出身で、同地の医学部の恩師の影響で神経内分泌の研究を始め、卒業後臨床の初期研修終了後にやはり研究がしたくなり、ポスドクとしてカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の研究室に渡りました。ウシの下垂体を培養していたところ、濾胞細胞 (濾胞星細胞) という謎の細胞に出会いました。この細胞の役割を解明することが研究テーマとなり、相当の時間を費やした後、濾胞細胞の培養上清を内皮細胞に掛けてみようという “crazy idea” が浮かんだのだそうです (JCI 124:3275-76:2014)。すると培養上清には内皮細胞を増殖させる強い作用があることがわかり、1989 年にその因子の精製・単離 (BBRC 161:851-858:1989) と遺伝子のクローニング (Science 246:1306-9:1989) に成功しました。そして、ヌードマウスに移植したヒトの腫瘍細胞の増殖が抗 VEGF 抗体の投与で阻害されることが確認されました (Nature 362:841-844:1993)。腫瘍血管の増殖因子を探して VEGF にたどり着いたのではなく、下垂体の濾胞細胞の役割を解明しようとしたことから思わぬ結果が出たわけです。

治療薬としての抗 VEGF 抗体ベバシズマブ (アバスタチン®) は、Genentech 社で開発された後、臨床試験を経て、まず転移性大腸癌に対するイリノテカン・フルオロウラシル・ロイコボリン療法との併用療法が 2004 年に米国 FDA で認可され、日本でも 2007 年に「治癒切除不能な新興・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として承認されました。その後も対象となるがんの種類が次第に増えており、現在国内では扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌、卵巣がん、子宮頸癌、乳癌、悪性神経膠腫にも適応となっています。

肝細胞癌に対しては、米国とカナダで行われたベバシズマブ単独投与の第 II 相試験において、奏効率 13%、無増悪生存期間 PFS 中央値 6.9 か月、全生存期間 OS 中央値は 12.4 ヶ月と有効性が示されていましたが、致死的な静脈瘤出血を含む重症の出血が 11%に生じたため (J Clin Oncol 26:2992-8:2008) 第 III 相試験は行われませんでした。

2020 年に書かれたある総説によると、ベバシズマブ (アバスタチン®) は発売開始後 15 年間で 350 万人以上の患者さんに投与されたと推定されています (Cancer Treat Rev. 86:102017:2020)。Ferrara 博士は 2010 年のラスカー賞を受賞されているので、おそらくすでにノーベル賞候補になっていると思われます。

## <アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用の理論的根拠と肝細胞癌に対する第 I 相試験>

VEGF は、上述のように内皮細胞特異的な増殖因子として同定されましたが、血管新生促進作用に加えて強力な腫瘍免疫抑制作用があることが明らかになっています。腫瘍から放出される VEGF は、抗原を提示して CTL に攻撃対象を示す樹状細胞の成熟を阻害して CTL の活性化を妨げ、腫瘍に浸潤する CTL を減少させ、がんに味方して免疫抑制環境を形成する免疫細胞である抑制性 T 細胞 (Treg) や腫瘍関連マクロファージ (TAM)、骨髄由来抑制細胞 (MDSC) を増殖・腫瘍へ集積させます。 (Nat Med 2:1096-1103:1996、Front Oncol. 4:70:2014、Future Oncol. 16:975-989:2020)。抗 VEGF 抗体は、これらの VEGF の免疫抑制作用を阻害することが確認されています (Front Oncol. 4:70:2014、Future Oncol. 16:975-989:2020)。

これらの研究から、免疫チェックポイント阻害剤抗 PD-L1 抗体に抗 VEGF 抗体を併用することで相乗効果が得られることが期待され、切除不能肝細胞癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の臨床試験が開始されました。両薬剤とも Genentech (Roche) の製品ですからこの組み合わせは当然です。有効性と安全性を評価した第 I 相試験のアーム A 試験 (第 I 相は探索的研究なので条件が異なる何種類もの試験の「アーム (群)」が設

定されます)では、104人の患者のうち37人が奏効し、37人のうち17人は2サイクル(3週間おきの投与が2回)、13人が4サイクル後に腫瘍が縮小・消失していました。治療開始から6か月後に反応した症例もあり、不変に見える症例でも併用療法を長期に継続する必要があることがわかりました。安全性の評価において、最も一般的なグレード3~4の治療関連有害事象は、高血圧(13%)およびタンパク尿(7%)でした。重篤な有害事象は25人(24%)の患者で発生し、治療に関連する死亡は3人(3%)でした(肝機能異常、肝硬変、および非感染性肺炎)。

アテゾリズマブ単独とアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用の比較が行われたアームF試験では119人が登録され、ランダムに1:1に割りつけられました。主要評価項目の無増悪生存期間PFSで、アテゾリズマブ単独群3.4ヶ月に対して、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群では5.6ヶ月と有意に延長していました。アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群のPFSは、年齢・性別・人種・背景肝疾患・腫瘍進行度など、ほぼすべてのサブグループの解析においても一貫してアテゾリズマブ単独群を上回っていました。この結果は、肝細胞癌患者の抗腫瘍免疫を増強するためには、抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用が必要であることを証明しました(Lancet Oncol. 21:808-820:2020)。

次号では、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の第III相試験「Imbrave150」と飯塚病院肝臓内科でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法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