

免疫チェックポイント阻害薬と養子免疫療法

鹿児島大学病院腫瘍センター

副センター長 鈴木 紳介

● “第4のがん治療” 登場 ●

本日はがんの免疫療法についてお話をさせていただきます。

現在、がん治療のパラダイムシフトが起こっています。

これまでのがん治療は、手術療法、放射線療法、薬物療法が3本柱でした。我々内科医の武器は薬物療法です。薬物療法には、従来の殺細胞性抗がん薬と分子標的薬があります。

分子標的薬について少しご説明いたします。

がんは遺伝子の異常が原因で起こります。この異常遺伝子が作るタンパク質を標的にする治療法が分子標的薬です。殺細胞性抗がん薬では不治の病であった慢性骨髄性白血病の治療成績を、分子標的薬のイマチニブは劇的に変えてしまいました。従来の殺細胞性抗がん薬が持つ、患者さんを最も苦しめた悪心・嘔吐といった消化器症状や脱毛の副作用があまり認められないのもこの薬の特徴です。肺腺がんへのゲフィチニブ・クリゾチニブもすばらしい臨床成績を示しました。残念ながらその他の固形がんでは、分子標的薬も慢性骨髄性白血病に対するイマチニブのような効果を現在まで示せていません。

そこに登場したのが、免疫療法“第4のがん治療”です。

科学雑誌「サイエンス」は、2013年のブレイクスルーとなった研究のトップに、CANCER IMMUNOTHERAPY、がんの免疫療法を選びました。免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブとイピリブマブ、キメラ化抗原受容体、chimeric antigen receptor、の頭文字をとったCAR-T細胞療法はこのころから世界的にたいへん注目されていたわけです。

第50回の記念大会でもあった、2014年の米国臨床腫瘍学会で、Citiグループでアカデミックリサーチとグローバルマーケット戦略を統合する部門の責任者であるAndrew Baum博士が次のように発言されていることが紹介されました。

“Immunotherapy—the beginning of end of Cancer: Transforming cancer to chronic disease”

「がん免疫療法は、がんを慢性疾患に変える」

“Immunotherapies will likely become the treatment backbone in up to 60% of cancers over the next 10 years compared with <3%”

「がん免疫療法は、2014年時点では、わずか3%の患者さんに適応されているだけだが、10年後には60%の患者の主要な治療になるであろう」

このような予想をされていたのです。日本ではニボルマブが、悪性黒色腫（日本での承認取得：2014年7月）、非小細胞肺癌（日本での承認取得：2015年12月）に承認を取得し、2016年現在、日本全国で9千例を超える患者さんに使用されています。Andrew Baum博士の予言が的中しつつあるといえます。免疫療法がなぜここまで期待されているのか。従来の殺細胞性抗がん薬、分子標的治療薬と比較してお話を進めていきたいと思えます。

●長期延命効果が認められた免疫療法●

抗がん薬の持っている力は、臨床試験で得られた生存曲線を見るのが重要です。これまでの標準治療に対して新規治療の優越性を検証する臨床試験を第3相臨床試験といいます。

2011年に「ニューイングランドジャーナルオブメディスン」に掲載された、転移性膵臓がんに対する殺細胞性抗がん薬の第3相臨床試験の結果をお示しします。それまでの標準治療でありました殺細胞性抗がん薬ゲムシタビンに対して、5FUとイリノテカンとオキサリプラチン、3剤の殺細胞性抗がん薬併用群は統計学的に有意な生存期間の延長を示しました。一時的な腫瘍縮小と病変進行の延長を認めたものの、どちらの治療群も3年での生存割合は数パーセントで、残念ながら長期生存症例に結びついておりません。殺細胞性抗がん薬のある意味、限界なのかもしれません。

それでは、殺細胞性抗がん薬で長期生存・治癒が期待できる造血器腫瘍の悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）ではどうでしょうか。1993年にやはり「ニューイングランドジャーナルオブメディスン」に掲載された、進行期の非ホジキンリンパ腫に対する殺細胞性抗がん薬の第3相臨床試験の結果です。標準治療のCHOP療法、シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンの3剤の殺細胞性抗がん薬とステロイド併用群に対して、メソトレキセート、ブレオマイシン、エトポシド、シタラビンを上乗せした集中的な化学療法は、残念ながら期待に反して有意な生存期間の延長を示せませんでした。殺細胞性抗がん薬を多数組み合わせる治療強度を高める治療は限界を迎えているのかもしれない。

この閉塞した状態を打破してきたのが、免疫療法だったのです。

免疫チェックポイント阻害薬以前に目覚ましい成功を収めた免疫療法が造血器腫瘍治療には2つありました。それは、リツキシマブと同種造血幹細胞移植（allo-HCT）です。今回はリツキシマブについてお話を進めようと思えます。リツキシマブは、1997年に米国で承認されました。日本では2001年6月に「CD20陽性の低悪性度又は濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」に適応として承認されました。その後、2003年に「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」に適応拡大しました。リツキシマブは分子標的治療薬の範疇に組み込まれているのですが、がん免疫療法でもあります。リツキシマブはマウスとヒトのキメラ型抗CD20モノクローナルIgG抗体です。Fc部位をヒト型化することにより、Fc受容体を持ったヒトのナチュラルキラー細胞がヒト型化されたFc部位を認識し、結合し、パー

フォリン・グランザイムで標的細胞を破壊します。この作用機序を抗体依存性細胞介在性細胞障害作用（ADCC）と呼んでいます。すなわちリツキシマブは自己のリンパ球を利用した免疫療法なのです。リツキシマブはB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療に何をもたらしたのでしょうか。2002年に「ニューイングランドジャーナルオブメディスン」に掲載された未治療、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ、免疫療法の第3相臨床試験の結果です。20年以上標準治療だったCHOP療法を、リツキシマブを上乗せしたR-CHOP療法が上回ることが示されました。5年生存率は、CHOP療法では45%でしたが、R-CHOP療法では58%と向上したのです。一時的な腫瘍縮小と病変進行の延長ではなく、この長期延命効果が上乗せされることが免疫療法の魅力です。しかも殺細胞性抗がん薬とは全く異なる作用機序であるため、特定の副作用が増強されることはありません。

●注目される免疫チェックポイント阻害薬の作業機序とは●

現在たいへん注目されている免疫チェックポイント阻害薬である、ニボルマブはどのような効果をもたらすのでしょうか。最初に効果が確認された皮膚悪性腫瘍である悪性黒色腫を中心に臨床試験の結果をお話します。

進行期の悪性黒色腫に対する殺細胞性抗がん薬の治療成績は、患者さんの期待に応えられるようなものではありませんでした。1992年に「ジャーナルオブクリニカルオンコロジー」に掲載された殺細胞性抗がん薬の第3相臨床試験の結果です。それまでの標準治療でありました殺細胞性抗がん薬ダカルバジン単剤に対して、ダカルバジン、シスプラチン、カルムスチンとタモキシフェン、4剤の殺細胞性抗がん剤併用群は統計学的に有意な生存期間の延長を示せなかったのです。もちろん長期延命効果も認められませんでした。

2015年に「ジャーナルオブクリニカルオンコロジー」に掲載された免疫チェックポイント阻害薬であるイピリブマブの第2相、第3相臨床試験に参加した切除不可能・転移性悪性黒色腫1,861症例の長期生存に関する統合解析、プール解析の結果は驚くべきものでした。3年以降は、生存曲線はプラトー、患者さんが亡くなくなり、20%の患者さんに長期延命効果・永続的な治療効果が認められました。殺細胞性抗がん薬をいくらたくさん使ってもこの効果は得られなかったのです。

もう一つの免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブはどうでしょうか。2015年に「ニューイングランドジャーナルオブメディスン」に掲載された未治療転移性の悪性黒色腫に対する第3相臨床試験の結果です。それまでの標準治療でありました殺細胞性抗がん薬ダカルバジン単剤に対してニボルマブ単剤は圧倒的な優越性をもって全生存期間を延長しました。観察期間5.7カ月～16.2カ月と短いのですが、平均生存期間はダカルバジンが10.8カ月だったのに対して、ニボルマブは観察期間中には到達せず、長期延命効果・永続的な治療効果が期待できる結果でした。

免疫チェックポイント阻害薬はどのような作用機序なのでしょうか。

がん免疫の担当細胞はT細胞というリンパ球です。がん細胞は細胞表面に、このリンパ球にブレーキをかける分子を発現して、リンパ球の攻撃から回避しています。このブレーキを

かけさせないようにするのが、免疫チェックポイント阻害薬、抗PD-1抗体のニボルマブなのです。

しかし、がんはずる賢く手強いです。がん細胞はブレーキどころかアクセルを踏ませないように、がん抗原を提示するHLA分子や免疫共刺激分子の発現を低下・消失させることもできるのです。こうなってしまうとT細胞はがん細胞を認識できずアクセルすら踏ませてもらえません。ブレーキに関与した免疫チェックポイント阻害薬では理論上対応できない可能性が高いです。

日本での臨床応用にはまだ少し時間がかかりそうですが、このがんのアクセルを踏ませない免疫回避機構さえも打破できる、キメラ化抗原受容体、chimeric antigen receptor、CAR-T細胞療法をご紹介します。キメラというのは“ギリシア神話にでてくるライオンの頭とヤギの胴とヘビの尾をもつ怪物のことで、2つの物の特徴を併せ持ち、どちらともいえないようなもの”という意味です。遺伝子改変技術を使用して、リンパ球のB細胞が産生する“抗体”とがん免疫担当細胞の患者さんのT細胞が合体した“キメラ”リンパ球を作るのです。この“キメラ”リンパ球、CAR-T細胞を体外で増やして、また患者さんの体内に戻します。このような治療法を養子免疫療法といいます。

ホームページで公開されているのですが、エミリー・ホワイトヘッドちゃんという小児急性リンパ性白血病の患者さんは、殺細胞性抗がん薬で治療しましたが、2回再発し、骨髄移植も不可能で有効な治療法は無い状態でした。2012年4月に米国フィラデルフィア小児病院で行われた、CAR-T細胞の第1相臨床試験に参加し、驚くべきことに3年を超えて無病・cancer freeで生存中です。

さらにこのグループは、2014年に「ニューイングランドジャーナルオブメディスン」で、30例の再発・難治性の急性リンパ性白血病患者さんを治療した第1/2A相臨床試験の結果を報告しました。驚くべきことに、6カ月の生存率が78%で持続的寛解が得られたことを報告しています。まだまだ固形がんへの治療の拡大は超えなくてはいけない壁がたくさんありますが、魅力的な治療法と思います。

また2016年6月、「ネイチャー」に、京都大学の片岡先生、小川先生のグループが発表した基礎的研究では、がん細胞表面の、リンパ球にブレーキをかける分子、PD-L1遺伝子の新規構造異常が同定され、免疫チェックポイントの阻害療法に反応しやすい症例を同定するためのマーカーになりうるということです。がん免疫療法にとってたいへん重要な知見です。

まとめです。

免疫療法は第4のがん治療に成長しました。免疫療法は殺細胞性抗がん薬と違い、長期延命効果（durable control）に寄与します。がん免疫療法の今後の発展に期待を抱かずにいられません。