

最近の話題・トピックス

「消化管がんに対するがん免疫療法の新展開」 —免疫チェックポイント阻害剤の現状と今後の展望—

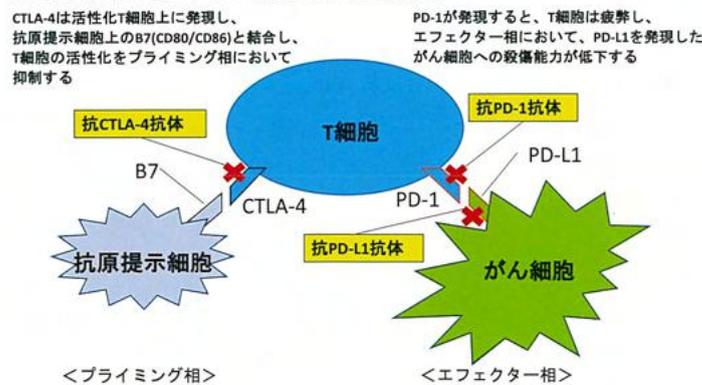
消化器内科 坂元 直行

今年4月より朝日大学病院消化器内科教授を拝命し、着任いたしました。私はこれまで京都府立医科大学消化器内科、ならびにその関連施設において、消化器がんにおける集学的治療や新規がん免疫療法の開発、そして消化器がん治療におけるバイオマーカーの探索などに携わり、消化器がん診療に積極的に取り組んでまいりました。本稿では最近注目を集めている免疫チェックポイント阻害剤について、消化管がん領域における現状と今後の展望について報告させていただきます。

(1) 抗腫瘍免疫の操作を介したがん治療

CTLA-4は活性化T細胞上に発現し、抗原提示細胞上のB7(CD80/CD86)と結合し、T細胞の活性化をブライミング相で抑制します。一方、PD-1が発現したT細胞は疲弊し、エフェクター相でPD-L1を発現したがん細胞への殺傷能力が低下します。がん細胞はこのようにして免疫担当細胞の監視から逃避し生き延びていますが、免疫チェックポイント阻害剤が免疫チェックポイント分子、あるいはそのリガンドに結合すると、T細胞の疲弊は解除され、抗腫瘍免疫を介したがん細胞を攻撃するようになります(図1)。

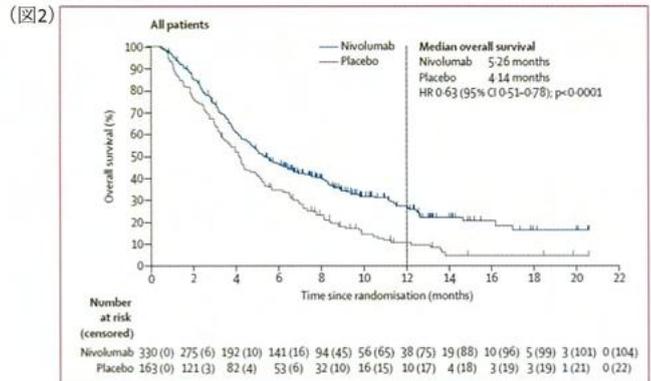
(図1) 免疫チェックポイント分子による免疫抑制



(2) 本邦における免疫チェックポイント阻害剤の現状、開発状況

消化管がん承認されている免疫チェックポイント阻害剤はニボルマブ(オプジーボ®)とペンブロリズマブ(キイトルーダ®)の2剤です。ニボルマブは2次治療の抗がん剤が無効となった胃がん患者を対象に行ったATTRACTION-2試験¹⁾で有効性が示され、2017年9月から胃がん承認されました。全生存期間(OS)を優位に延長(図2)、がんの病勢がコントロールできた症例(SD+PR+CR)、がんが縮小した症例(CR+PR)はそれぞれ40.3%と11.2%でした。

ペンブロリズマブは高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-high)を有する固形がん患者を対象として行ったKEYNOTE-158、および164試験で有効性が示され、2018年12月からがん種横断的な適応として承認され、高頻度マイ



KangYK, et al. Lancet. 390.(10111):2461-2471.2017.

クロサテライト不安定性(MSI-high)を有する消化管がんで使用できます。消化管がん領域における開発状況は図3の通りで、今後さらに適応症が広がるものと考えられます。

(3) 臨床効果の予測

リンパ球によって認識される passenger mutation で生じた腫瘍特異な抗原やがん遺伝子変異に由来するネオアンチゲンを発現した症例は免疫チェックポイント阻害剤が有効であると予測されています。腫瘍浸潤リンパ球(TIL)が多い症例、PD-L1の発現が強い症例、ミスマッチ修復機能欠損のある症例、EBウイルス関連胃がんなどで免疫チェックポイント阻害剤の反応性が良好と報告されています。効果予測バイオマーカーの探索が現在も進められています。

(4) 免疫関連の有害事象 (immune-related Adverse Event : irAE) の克服

免疫チェックポイント阻害剤はその作用機序から免疫関連の有害事象(irAE)を生じます。CTLA-4とPD-1の2つの免疫チェックポイント分子を同時に阻害すると単独阻害より効果が得られますが、irAEの発生率が高くなるのが課題です²⁾。irAEの発生率を抑え、かつ効果を得るために予防的なTNF-α阻害剤の投与が有効であったとする基礎研究の結果が報告されており、臨床応用が期待されています³⁾。irAEの早期発見に努め、適切な対処ができるように当院では関係する各科が連携した横断的な対策チームを立ち上げております。

(5) 免疫チェックポイント阻害剤の効果増強に関する取り組み

nivolumabに関する27の臨床試験をメタ解析した結果、その奏効率率は26%でした⁴⁾。そこで効果増強に関する研究が進められており、①複数の免疫チェックポイント阻害剤の併用、②放射線療法や分子標的治療薬(targeted therapy)、化学療法と併用した集学的治療による効果増強作用について検証されています。

免疫チェックポイント阻害剤の登場により消化管がんに対する治療は今後大きく変わろうとしています。当院消化器内科ではがん診療において質の高い全人的医療を心掛け、また、安心できるマネジメント体制の構築を目指していきたいと思っておりますので、何卒宜しくお願い申し上げます。

<参考文献>

- 1) KangYK, et al. Lancet. 390.(10111):2461-2471.2017. 2) JD Wolchok, et al. N Engl J Med. 377:1345-56.2017.
3) Elisabeth Perez-Ruiz, et al. Nature. 569:428-432.2019. 4) Te Y, et al. Int J Cancer. 140(4):948-958.2017.

(図3) 免疫チェックポイント阻害剤の開発状況

抗PD-1抗体：第3相臨床試験
Nivolumab：食道がん
Pembrolizumab：食道がん・胃がん・大腸がん
抗CTLA-4抗体＋抗PD-1抗体：第3相臨床試験
Ipilimumab＋Nivolumab：食道がん・胃がん
抗CTLA-4抗体＋抗PD-L1抗体：第2相臨床試験
Tremelimumab＋Durvalumab：胃がん