

## 第 398 回東北医学会例会シンポジウム

日 時：平成 30 年 11 月 9 日（金） 午後 4 時 00 分～

場 所：長陵会館 記念ホール（仙台市青葉区広瀬町 3-34）

テーマ：『がん免疫療法』

### 【講演 1】

『肺がん治療における免疫療法のエビデンス』

東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授 井上 彰

### 【講演 2】

『悪性黒色腫の治療における免疫療法の役割』

東北大学病院 皮膚科 講師 藤村 卓

### 【講演 3】

『PD-1 を標的としたがん免疫療法の開発』

日本医科大学 先端医学研究所 細胞生物学部門 教授 岩井 佳子

### 【講演 4】

『消化器がん免疫療法の進歩と課題：国立がん研究センターでの新しい取り組みを中心に』

国立研究開発法人 国立がん研究センター 東病院長 大津 敦

# 肺がん治療における免疫療法のエビデンス

## Clinical Evidence of Immune Therapy for Lung Cancer

井 上 彰

東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野

2018年のノーベル医学生理学賞を本庶佑先生が受賞されたことで一躍脚光を浴びることになった進行がんに対する免疫療法であるが、肺がん治療の領域では既に数年前から標準療法の1つとして重要な位置づけを占めている。肺がんの約8割を占める非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer, NSCLC)(腺がん, 扁平上皮がん, など)の進行期における治療成績は、約20年前は当時の標準療法(プラチナ併用療法)を用いても5年生存率はほぼ0に近い惨憺たるものであったが、免疫チェックポイント阻害剤(immune-checkpoint inhibitor, ICI)の先駆けであるニボルマブの治療における5年生存率は16%と報告されており<sup>1)</sup>、「一部の患者」ではあるが進行期でも「治癒」が期待できるほどの時代となっている。

実は、同剤の登場以前は、免疫療法はがん治療の現場においては「怪しい治療法」の代表格であった。基礎的な知見をふまえた理論(図1)<sup>2)</sup>は立派であっても、実際の患者における有用性のエビデンスがほとんどない状況で、保険適応外の高額医療として免疫療法(多

くは免疫細胞療法やがんワクチン療法)を行う施設が大きな問題となっていたからである(未だそのような施設は多数見かけるが)。しかし、進行NSCLC患者への二次治療として、ニボルマブを従来の標準療法ドセタキセルと比較した大規模臨床試験(CheckMate017, CheckMate057)において、ニボルマブ治療群が対照群に対して有意な生存期間の延長を示したことで、少なくともPD-1/PD-L1など免疫チェックポイント阻害を作用機序とした免疫療法は臨床上有用であることが証明されたのである<sup>3,4)</sup>。以後、NSCLC領域は悪性黒色腫と並んでICIの開発が急速に進み、現時点では表1に示す薬が進行NSCLC患者に対して標準治療薬として用いられている。

ICIの特徴は先述のように「一部の患者群に著効する」ことであり、抗がん薬の有効性の指標として従来広く用いられてきた生存期間中央値だけでは有用性が図れない。すなわち、従来の殺細胞性抗がん剤で治療を受けた患者の生存曲線は最終的には0に近づくのが常であったが、ICI治療を受けた患者群の一部は、一

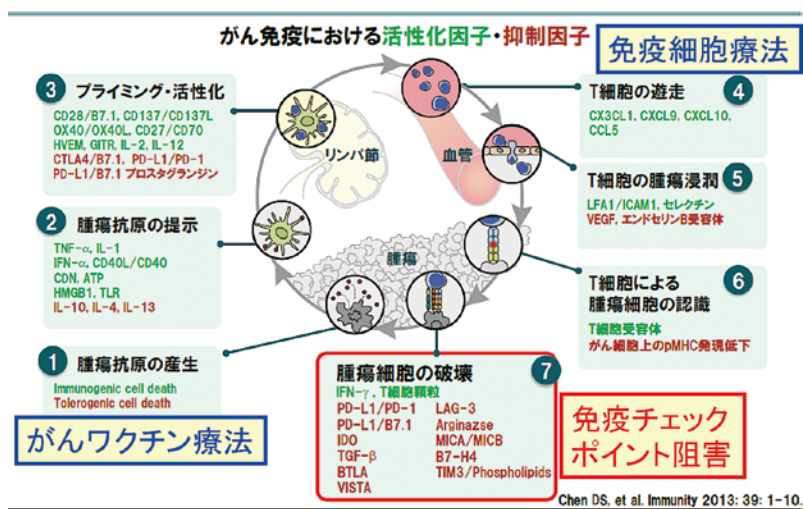


図1. がん免疫の機序と制御分子

表 1. 我が国で使える免疫チェックポイント阻害剤(平成 30 年 11 月時点)

薬品名(商品名)	標的分子	適応疾患
ニボルマブ (オプジーボ)	PD-1	悪性黒色腫、非小細胞肺癌 腎細胞癌、ホジキンリンパ腫 頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫
ペンブロリズマブ (キイトルーダ)	PD-1	悪性黒色腫、非小細胞肺癌 ホジキンリンパ腫
アベルマブ (パベンチオ)	PD-L1	メルケル細胞がん
アテゾリズマブ (テセントリク)	PD-L1	非小細胞肺癌
デュルバルマブ (イミフィンジ)	PD-L1	(局所進行)非小細胞肺癌
イピリムマブ (ヤーボイ)	CTLA-4	悪性黒色腫

定期間を経た後は生存曲線が平坦となるのが特徴で、これは「治癒」を示唆する所見である。効果を得られる確率が低くとも一度は可能性に賭ける気にさせるのは、副作用が比較的軽いという安全性とのバランスにもより、この点では同じく NSCLC 領域で広く用いられているゲフィチニブなどの分子標的治療薬(チロシンキナーゼ阻害剤)に似た臨床的有用性である。先述の CheckMate017 試験におけるグレード 3 以上の重篤な有害事象の発症頻度は、ドセタキセル群の 21% に対してニボルマブ群は 2% と明らかに少なかった。ただし、稀には間質性肺障害など致死的となる有害事象を認めるため油断は禁物であるのも前例同様であり、従来の抗がん薬では見られなかった内分泌障害や糖尿病などの「免疫関連有害事象」には各々の専門家と連携して迅速に対応する必要がある。なお、何らかの理由で免疫抑制剤であるステロイドを常用している患者群では、副作用リスクが高い一方で ICI の有用性が低いことが観察研究の結果から示唆されており、そのような患者群では ICI の使用を控えることも重要である<sup>5)</sup>。

副作用対策を強化する一方で、効果が得られる患者群を増やすことによっても抗がん治療のリスク & ベネフィットバランスは改善する。ICI についても様々な検討がなされ、単剤として ICI を用いた際の効果を高める工夫としてバイオマーカーによる「個別化」が検討された。PD-1/PD-L1 阻害剤においては、その作用機序と直接的に関わる PD-L1 の発現量が腫瘍内に多いほど効果が高いと推察されたが、果たしてペンブロリズマブの一連の臨床研究ではそれが証明され、最

終的に PD-L1 強陽性(50% 以上の発現)群においては、同剤単剤が従来の初回標準治療であったプラチナ併用療法を生存期間で遥かに上回る成績が示された(そのうえ安全性も明らかに良好であった)<sup>6)</sup>。他方、PD-L1 とは別のバイオマーカーとして注目されたのが、tumor mutation burden (TMB) である。基礎的研究により、遺伝子異常の蓄積が多い腫瘍ほど ICI の効果が高いことが示唆され、実際に臨床効果が高い悪性黒色腫や肺癌の中でも扁平上皮癌では TMB が高いと報告されている<sup>7)</sup>(逆に、分子標的薬が著効する単一のドライバー変異によって生じるタイプの肺癌では ICI の効果は低いとされている)。TMB の高い肺癌では PD-1/PD-L1 とは別の免疫チェックポイントである CTLA4 を阻害する薬剤と PD-1/PD-L1 阻害剤の併用も有用と考えられており、初期段階の臨床試験では期待通りの効果が示唆され、大規模試験での追試が待たれている。

ただし、現時点では、一部のドライバー変異陽性例を除く進行 NSCLC の初回標準療法は、実は極めてオーソドックスな ICI とプラチナ併用療法との「新旧薬剤の併用」である。腺癌が多くを占める非扁平上皮癌に対しては、ペンブロリズマブにペメトレキセドを含むプラチナ併用療法との組み合わせ、扁平上皮癌に対しては同じくペンブロリズマブにパクリタキセル系薬剤とカルボプラチンを併用した治療法が、各々それらのプラチナ併用療法群との比較において有意な生存期間の延長を示したためである<sup>8,9)</sup>(なお、非扁平上皮癌においては、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブをやはり従来の標準的プラチナ併用療法であったカルボ

表 2. 非小細胞肺癌に対する免疫療法の主な臨床試験結果

対象領域	試験名	ICI 群 (対照群)	PFS ハザード比	OS ハザード比
進行期二次治療 (扁平上皮癌)	CheckMate017	ニボルマブ (ドセタキセル)	0.62 (0.47-0.81)	0.59 (0.44-0.79)
進行期二次治療 (非扁平上皮癌)	CheckMate057	ニボルマブ (ドセタキセル)	0.92 (0.77-1.1)	0.73 (0.59-0.89)
進行期初回治療 (非扁平上皮癌)	KEYNOTE189	ペンブロリズマブ+プラチナ併用* *(プラチナ製剤+ペメトレキセド)	0.50 (0.37-0.68)	0.60 (0.41-0.89)
進行期初回治療 (扁平上皮癌)	KEYNOTE489	ペンブロリズマブ+プラチナ併用** **(カルボプラチン+タキサン製剤)	0.56 (0.45-0.70)	0.64 (0.49-0.85)
進行期初回治療	KEYNOTE024	ペンブロリズマブ (プラチナ併用療法)	0.50 (0.37-0.68)	0.63 (0.46-0.88)
局所進行期維持療法	PACIFIC	デュルバルマブ (プラセボ)	0.52 (0.42-0.65)	0.68 (0.47-0.997)

ICI; 免疫チェックポイント阻害剤, PFS; 無増悪生存期間, OS; 全生存期間 (いずれもカッコ内は 95% 信頼区間)

ラチン, パクリタキセル, ベバシズマブに上乘せする「4 剤併用療法」も臨床試験上はポジティブな結果を示しているが, 毒性とのバランスの点から著者は高く評価していない。もちろん併用することにより毒性は少なからず増強するため, リスクを嫌う高齢者や全身状態不良例などでは ICI 単剤の有用性も依然として高い。

上記で示した進行 NSCLC 以外でも, 局所進行期における化学放射線療法後の維持療法<sup>10)</sup> や, 小細胞肺癌における二次治療, さらには悪性胸膜中皮腫など, 長年有効な薬剤が乏しかった領域でも ICI の有用性が示唆されている。ICI は極めて高額であることから医療経済的には課題も多く, 無効例への漫然とした投与などは厳に慎むべきであるが, 適切に用いれば多くのがん患者に恩恵をもたらすことは明らかであり, がん薬物療法の中心を担う薬剤として今後のさらなる発展に期待したい。

## 文 献

- 1) Gettinger, S., et al. (2018) Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, **36**, 1675-1684.
- 2) Chen, D.S. and Mellman, I. (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, **39**, 1-10.
- 3) Borghaei, H., et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **373**, 1627-1639.
- 4) Brahmer, J., et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **373**, 123-135.
- 5) Arbour, K.C., et al. (2018) Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.*, **36**, 2872-2878.
- 6) Reck, M., et al. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **375**, 1823-1833.
- 7) Lawrence, M.S., et al. (2013) Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, **499**, 214-218.
- 8) Gandhi, L., et al. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **378**, 2078-2092.
- 9) Paz-Ares, L., et al. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.*, **379**, 2040-2051.
- 10) Antonia, S.J., et al. (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N. Engl. J. Med.*, **379**, 2342-2350.

# 悪性黒色腫の治療における免疫療法の役割

## Immunotherapy Plays Significant Roles in the Treatment of Advanced Melanoma

藤 村 卓

東北大学病院 皮膚科

### 1. はじめに

根治切除不能悪性黒色腫の治療は、近年、免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD1 抗体（ニボルマブ：オプジーボ<sup>®</sup>、ペンブロリズマブ：キイトルーダ<sup>®</sup>）が、BRAF 遺伝子変異の有無に関わらず使用できる点から key drug となっている<sup>1,2)</sup>。免疫チェックポイント阻害薬が登場する以前は、局所療法である外科的切除と放射線療法による根治を目指すため、本邦では、DAV フェロン療法や DAC-Tam 療法などダカルバジン中心の殺細胞性抗癌剤を悪性黒色腫の治療において使用してきた。この時点では、インターフェロンベータなどの免疫療法は外科療法の補助的な役割であった。そのため、抗 PD1 抗体を始め、抗 CTLA4 抗体（イピリムマブ：ヤーボイ<sup>®</sup>）、BRAF 阻害薬（ダブラフェニブ：タフィンラー<sup>®</sup>、ベムラフェニブ：ゼルボラフ<sup>®</sup>）、MEK 阻害薬（トラメチニブ：メキニスト<sup>®</sup>）が登場した現在においても、これら以前の免疫療法は、本邦における悪性黒色腫を取り扱う Oncologist に大きな影響を与えていると考えられる。また、これら新規薬剤は、これまでの薬剤と異なり、腫瘍が耐性を獲得する前に積極的に戦略的に変更することも有効であることが明らかになりつつある<sup>2)</sup>。

### 2. 抗 PD1 抗体の黒色腫治療におけるエビデンスと東北大学における抗 PD1 抗体治療成績の実際と問題点

BRAF<sup>V600E/K</sup> 陰性根治切除不能悪性黒色腫に対する治療は、本邦では現時点では抗 PD1 抗体であるニボルマブ、ペンブロリズマブと抗 CTLA4 抗体であるイピリムマブが使用可能である。単剤での奏効率でニボルマブがイピリムマブより高いこと<sup>1,3)</sup>、間欠的投与方法では、ニボルマブ後にイピリムマブを投与する群がイピリムマブ後にニボルマブを投与する群に比較して奏効率が高いこと<sup>2)</sup> から、一般的に、根治切除不能悪

性黒色腫の治療には抗 PD1 抗体がファーストラインとして投与される。実際、海外の臨床試験ではニボルマブ単剤の奏効率は 40% 前後と報告されている<sup>1-3)</sup>。一方、本邦における抗 PD1 抗体の奏効率は 24.1% ~ 34.1% と欧米の母集団に比べて奏効率が低い<sup>4,5)</sup>。これは、日本人の悪性黒色腫の母集団では、海外に比べて末端黒子型、粘膜型が多く<sup>6)</sup>、これらのサブタイプでは tumor mutation burden<sup>7)</sup> が少ないことが一因と考えられている。実際に東北大学で 2014 年 9 月から 2018 年 9 月まで抗 PD1 抗体単独療法で治療した根治切除不能悪性黒色腫 40 例では、奏効率 25%（CR 4 例、PR 6 名）疾患制御率 55%（SD 12 名）であった。以上から、実臨床においても、海外の臨床試験に比べ、悪性黒色腫の日本人母集団における抗 PD1 抗体の奏効率は低いことが推測される。

### 3. 抗 PD1 抗体強化療法の開発：インターフェロンベータ併用療法：基礎から臨床への橋渡し

以上から、本邦における根治切除不能悪性黒色腫の治療は、抗 PD1 抗体の出現により改善を認めているものの、約半数の症例においては、何らかの追加治療が必要となることが明らかとなった。そのため、我々は、既存の悪性黒色腫治療薬であるインターフェロンベータが抗 PD1 抗体の奏効率を向上することが可能であるか検討した。インターフェロンベータは本邦において 1980 年代より悪性黒色腫の治療薬として使用されている。これまで我々は、インターフェロンベータを悪性黒色腫皮膚転移に局注することにより、腫瘍環境内に CD8 陽性殺細胞性 T 細胞が誘導されることを報告してきた<sup>8)</sup>。さらに我々は、これらエフェクター細胞は、インターフェロンベータが腫瘍随伴性マクロファージ（Tumor-associated macrophages : TAMs）のケモカイン産生に影響を与え生じること、インターフェロンベータが抗 PD1 抗体のマウス B16F10 黒色腫の増殖抑制能を強化することを明らかにした<sup>9)</sup>。こ

これらの結果に基づき、医師主導臨床研究により、インターフェロンベータ、ニボルマブ併用療法の安全性試験を行い、ニボルマブ投与時のインターフェロンベータの至適容量を決定した<sup>10)</sup>。今後、第 2 相試験による、この併用療法の治療効果増強の確認が望まれる。

#### 4. 免疫チェックポイント阻害薬の問題点： 多彩な免疫関連副作用のマネジメント

根治切除不能悪性黒色腫の免疫療法は、現在、ニボルマブと抗 CTLA4 抗体であるイピリムマブの併用もしくは各単剤療法の計画的スイッチが最も高い奏効を示す<sup>13)</sup>。ニボルマブにイピリムマブを併用もしくは間欠的に投与することにより、奏効率は 55~60% 前後まで改善する一方、grade 3 以上の重篤の副作用の発症率が 16% から 50% 以上に上昇することが問題となっている。副作用の内容は、従来の殺細胞性抗がん剤と大きく異なり、自己免疫疾患に類似したものが数多く認められる (図 1)<sup>11)</sup>。中でも間質性肺炎、大腸炎、肝障害、一型糖尿病など生命予後に関わるもの、Vogt-Koyanagi-Harada 型のぶどう膜炎<sup>12)</sup> や甲状腺機能、下垂体炎<sup>13)</sup> など複数科が連携した治療が必要となる免疫関連有害事象 (immune related adverse events: irAEs) が数多く存在するため、各施設において、科

を超えた irAEs 対策グループの作成が進んでいる。

#### 5. 治療効果、副作用予測システムの開発

前述の通り、根治切除不能悪性黒色腫における免疫療法は、多彩な irAEs が生じる。特に現行では、ニボルマブ、イピリムマブ併用もしくは連続投与による重症の irAEs の誘発が、その期待される奏効率と天秤にかけられ、現場における判断を困難にさせている。それゆえ、ニボルマブ単剤で奏効することが予測されれば、イピリムマブを加えることによる、免疫関連副作用のリスクを回避することが可能となる。近年、ニボルマブの作用機序の一つに、PD1 を発現した TAMs が注目され始めている<sup>14)</sup>。注目すべきことにヒト、マウスモデルともに悪性黒色腫の腫瘍内の CD163+ TAMs は、PD1 を発現しており、PD1 からのシグナルを遮断されると、これら TAMs は免疫抑制型のマクロファージから抗腫瘍型に活性化し、貪食作用が上昇する<sup>14)</sup>。これらのことから、抗 PD1 抗体の投与により、悪性黒色腫内の TAMs が活性化し、抗腫瘍型の TAMs に変わることが悪性黒色腫の治療効果や irAEs の発症に関与する可能性が推測される。興味深いことに、悪性黒色腫を始めとする皮膚悪性腫瘍の大半は腫瘍内に CD163+ TAMs を有しており<sup>15)</sup>、これらが活性化する

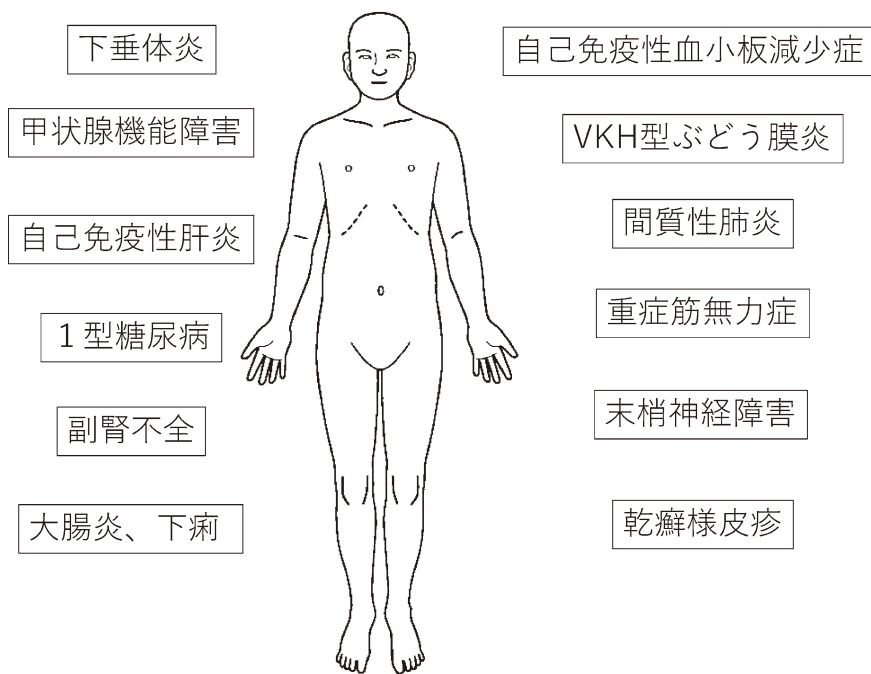


図 1. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連副作用

## 根治切除不能悪性黒色腫

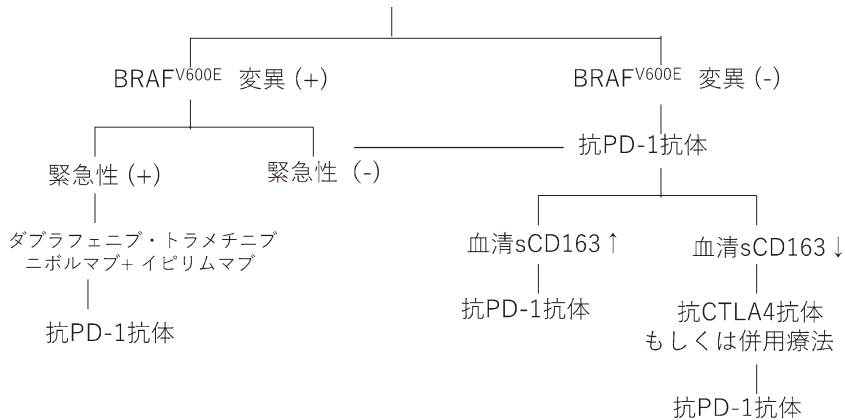


図2. 2018年7月時点での東北大学皮膚科における根治切除不能悪性黒色腫の治療アルゴリズム

と膜型 CD163 が細胞膜より切り離され、可溶性 CD163 として放出され<sup>16)</sup>、血清を用いて測定することが可能となる。これは、言い換えれば、抗 PD1 抗体が腫瘍内に到達したことの目安にもなりうる。それゆえ我々は、TAMs 関連物質に着目し、免疫チェックポイント阻害薬による副作用の予測システムの開発進めてきた<sup>17,18)</sup>。今後、これらバイオマーカーの開発を進めることにより、抗 PD1 抗体/抗 CTLA4 抗体使用の最適化が可能となる可能性がある (図2)。

## 結 語

本邦における、根治的切除不能な悪性黒色腫に対する治療法は近年、大きく変化した。その背景として、質の高い臨床研究と基礎研究とのつながりが必須であり、今後、現在の治療薬をベースとした更なる臨床研究が悪性黒色腫の治療を進化させるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Wolchok, J.D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al. (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, **377**, 1345-1356.
- 2) Weber, J.S., Gibney, G., Sullivan, R.J., et al. (2016) Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, **17**: 943-955.
- 3) Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. (2017) Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.*, **377**, 1824-1835.
- 4) Yamazaki, N., Kiyohara, Y., Uhara, H., et al. (2017) Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study. *Cancer Sci.*, **108**, 1223-1230.
- 5) Yamazaki, N., Takenouchi, T., Fujimoto, M., et al. (2017) Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **79**, 651-660.
- 6) Ishihara, K., Saida, T. and Yamamoto, A. (2001) Japanese Skin Cancer Society Prognosis and Statistical Investigation Committee. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.*, **6**, 109-116.
- 7) Hayward, N.K., Wilmott, J.S., Waddell, N., et al (2017) Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*, **545**, 175-180.
- 8) Fujimura, T., Okuyama, R., Ohtani, T., et al. (2009) Perilesional treatment of metastatic melanoma with interferon-beta. *Clin. Exp. Dermatol.*, **34**, 793-799.
- 9) Kakizaki, A., Fujimura, T., Furudate, S., et al. (2015) Immunomodulatory effect of peritumorally administered interferon-beta on melanoma through tumor-associated macrophages. *Oncoimmunology.*, **4**, e1047584.
- 10) Fujimura, T., Hidaka, T., Kambayashi, Y., et al. (2017) Phase I study of nivolumab combined with IFN-β for patients with advanced melanoma. *Oncotarget.*, **13** (8), 71181-71187.
- 11) Baroudjian, B., Arangalage, D., Cuzzubbo, S., et al. (2018) Management of immune-related adverse events resulting from immune checkpoint blockade in

- melanoma. *Expert Rev. Anticancer. Ther.*, in press. doi : 10.1080/14737140.2019.1562342.
- 12) Fujimura, T., Kambayashi, Y., Tanita, K., et al. (2018) HLA-DRB1\*04 : 05 in two cases of Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis developing from an advanced melanoma patient treated by sequential administration of nivolumab and dabrafenib/trametinib therapy. *J. Dermatol.*, **45**, 735–737.
  - 13) Fujimura, T., Kambayashi, Y., Furudate, S., et al. (2017) Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency possibly caused by nivolumab in a metastatic melanoma patient. *J. Dermatol.*, **44**, e13–e14.
  - 14) Gordon, S.R., Maute, R.L., Dulken, B.W., et al. (2017) PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*, **545**, 495–499.
  - 15) Fujimura, T., Kambayashi, Y., Fujisawa, Y., et al. (2018) Tumor-associated macrophages : Therapeutic targets for skin cancer. *Front Oncol.*, **8**, 3.
  - 16) Van Gorp, H., Delputte, P.L. and Nauwynck, H.J. (2010) Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Mol. Immunol.*, **47**, 1650–1660.
  - 17) Fujimura, T., Sato, Y., Tanita, K., et al. (2018) Serum levels of soluble CD163 and CXCL5 may be predictive markers for immune-related adverse events in patients with advanced melanoma treated with nivolumab : a pilot study. *Oncotarget.*, **9**, 15542–15551.
  - 18) Fujimura, T., Sato, Y., Tanita, K., et al. (2018) Serum Level of Soluble CD163 May Be a Predictive Marker of the Effectiveness of Nivolumab in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma. *Front Oncol.*, **8**, 530.



# PD-1 を標的としたがん免疫療法の開発

## The Development of Cancer Immunotherapy Targeting the PD-1 Pathway

岩 井 佳 子

日本医科大学先端医学研究所 細胞生物学部門

### 要 旨

免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がん治療のパラダイムシフトが起こっている。免疫チェックポイント分子 PD-1 は 1992 年に京都大学の本庶研究室で発見された。動物モデルで PD-1 阻害剤は、CTLA-4 阻害剤にくらべて、強い抗腫瘍効果を示し、副作用も少ないことから、完全ヒト型 PD-1 抗体 nivolumab が開発され、2014 年に世界に先駆けて本邦で新薬として承認された。PD-1 を標的とした免疫療法はがん細胞ではなくリンパ球を標的とするので、がんが突然変異を起こしても効果が長期間持続する。また、がん抗原の特異性によらないのでさまざまな種類のがんに適応可能である。既に適応となった悪性黒色腫、肺がんなどに続いて多くの臨床試験が進行中で、さらに適応が拡大している。

### はじめに

免疫チェックポイント阻害剤の登場により、がん治療のパラダイムシフトが世界中で起こっている。この功績により、James P. Allison 米国テキサス州立大学教授と本庶佑・京都大学特別教授は 2018 年ノーベル医学生理学賞を共同受賞した。私は偶然にも大学院生として本庶佑研究室在籍時に PD-1 抗体 nivolumab (商品名オプジーボ) の開発に携わったので、本講演では PD-1 の機能解明から PD-1 抗体の開発に至る経緯と、その特徴について述べたい。

### 免疫チェックポイントとは

T 細胞の活性化には、抗原刺激 (第 1 のシグナル) に加えて、共刺激 (第 2 のシグナル) が必要となる。第 2 のシグナルは、抗原提示細胞上の B7 分子 (CD80/B7-1 および CD86/B7-2) がリガンドとして T 細胞上の CD28 に結合することで伝達される。この第 2 のシ

グナルが欠如すると、T 細胞は抗原に対して不応答となる (T 細胞アナジー)。

近年 B7/CD28 ファミリーに属する新規分子が次々と同定されている。CD28 ファミリー分子には、T 細胞活性化を促進するもの (共刺激分子) と抑制するもの (共抑制分子) があり、前者には CD28 や ICOS など、後者には CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) や PD-1 が含まれる。CTLA-4 や PD-1 などの共抑制分子は「免疫チェックポイント」として機能し、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制して、生体を組織傷害から守る重要な役割を担っている。

### PD-1 による免疫抑制のメカニズム

PD-1 遺伝子は 1992 年に京都大学の本庶研究室においてクローニングされ<sup>1)</sup>、同グループによって機能が明らかにされた。PD-1 は CD28 ファミリーに属する免疫抑制受容体で、活性化 T 細胞に発現して T 細胞の増殖とエフェクター機能を抑制する<sup>2)</sup>。PD-1 欠損マウスは遺伝的背景により多彩な自己免疫疾患を発症するが<sup>3,4)</sup>、その自己免疫症状は、CTLA-4 欠損マウスに比べて、遅発性で比較的軽症である。マウスの表現型の違いは、CTLA-4 および PD-1 阻害剤の副作用の違いと相関がみられる。

2000 年および 2001 年に PD-L1 (B7-H1, CD274) および PD-L2 (B7-DC, CD273) が PD-1 のリガンドとして同定され、PD-1 による免疫抑制の分子メカニズムが明らかとなった<sup>2,5)</sup>。PD-1 の細胞質領域には Immunoreceptor tyrosine-based switch motif (ITSM) が存在する。PD-1 に生理的リガンド (PD-L1 および PD-L2) が結合すると ITSM がリン酸化され、脱リン酸化酵素 SHP2 が会合する。SHP2 は TCR シグナルの重要なアダプター分子である ZAP70 を脱リン酸化することによって不活性化し、T 細胞の活性化を抑制する<sup>6)</sup>。その結果、PD-1 シグナルは T 細胞の増殖や IFN- $\gamma$  などのサイトカイン産生、細胞傷害活性を抑制

する。

### 抗 PD-1/PD-L1 抗体による抗腫瘍効果

PD-1/PD-L1 シグナルは T 細胞活性化を抑制し、免疫寛容を誘導して、過剰な免疫応答を抑え組織傷害から生体を守る。これが PD-1/PD-L1 シグナル本来の生理的役割と考えられる (図 1)。一方、がん細胞は PD-L1 を発現することによって、T 細胞の活性化を抑制し、宿主の免疫監視から逃れる<sup>7)</sup>。

PD-L1 を発現させた腫瘍細胞を同系マウスに移植すると、腫瘍が著しく増大し、他臓器への浸潤・転移が促進する。この腫瘍モデルで PD-L1 抗体を投与すると、PD-1 シグナルの阻害により T 細胞が活性化して腫瘍の増殖が著明に抑制され、個体の延命効果が認められた。さらに PD-1 阻害剤は、免疫原性の低い腫瘍の転移モデルにおいて単剤で抗腫瘍効果を示した<sup>8)</sup>。

### 基礎から臨床へ

以上のような基礎医学的研究を背景として、完全ヒト型 PD-1 抗体 nivolumab が開発され、2006 年に米国にて第 1 相臨床試験が開始された。進行がんに対する

奏効率は約 20~30% で、Grade3 以上の有害事象の頻度は 14% であった<sup>9)</sup>。2014 年に nivolumab は、世界に先駆けて本邦で悪性黒色腫の治療薬として承認された。

PD-1 抗体はがん細胞ではなくリンパ球を標的とするので、がんが突然変異を起こしても効果が長期間持続する。また、がん抗原の特異性によらないのでさまざまな種類のがんに適応可能である。既に適応となった悪性黒色腫、肺癌、腎細胞癌などに続いて、さまざまな種類のがんに対する臨床試験が進行中で、今後さらに適応拡大が見込まれる。

### おわりに

PD-1 抗体の問題としては奏効率が約 30% で、医療コストが高いことがあげられる。現在、免疫組織学的検査によりがん組織における PD-L1 発現を調べて適応診断がなされているが、生検部位によって発現レベルが異なり、定量化が難しいという問題がある。医療経済の観点からも、有効例を見分ける診断法の確立と、無効例に対する新しい治療法の開発が急がれる。

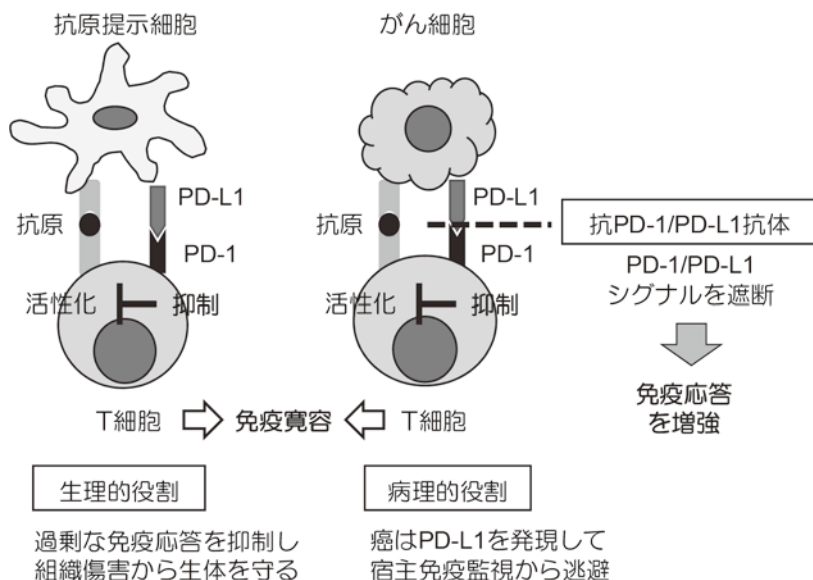


図 1. PD-1/PD-L1 シグナルの役割

免疫応答で炎症がおこると樹状細胞をはじめリンパ組織および末梢組織のさまざまな細胞が PD-L1 を発現する。一方、抗原刺激や炎症刺激により T 細胞上に PD-1 の発現が誘導される。PD-L1 は PD-1 と結合して、T 細胞の機能を抑制し、免疫寛容を誘導して、過剰な免疫応答を抑制して組織傷害から生体を守る (生理的役割)。がん細胞は PD-L1 を発現することによって、T 細胞の活性化を抑制し、宿主の免疫監視から逃れる (病理的役割)。抗 PD-1/PD-L1 抗体によりこの抑制性シグナルを遮断すると T 細胞が活性化し、免疫応答が増強する。

## 文 献

- 1) Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., et al. (1992) Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, **11**, 3887-3895.
- 2) Freeman, G.J., Long, A.J., Iwai, Y., et al. (2000) Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.*, **192**, 1027-1034.
- 3) Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., et al. (1999) Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*, **11**, 141-151.
- 4) Nishimura, H., Okazaki, T., Tanaka, Y., et al. (2001) Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*, **291**, 319-322.
- 5) Latchman, Y., Wood, C.R., Chernova, T., et al. (2001) PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat. Immunol.*, **2**, 261-268.
- 6) Okazaki, T., Chikuma, S., Iwai, Y., et al. (2013) A rheostat for immune responses : the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat. Immunol.*, **14**, 1212-1218.
- 7) Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., et al. (2002) Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 12293-12297.
- 8) Iwai, Y., Terawaki, S. and Honjo, T. (2005) PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int. Immunol.*, **17**, 133-144.
- 9) Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., et al. (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.*, **366**, 2443-2454.

# 消化器がん免疫療法の進歩と課題：国立がん研究センターでの新しい取り組みを中心に

## Progress and Issues for Immuno-Oncology in Gastrointestinal Cancers : New Challenges in National Cancer Center Japan

大 津 敦

国立がん研究センター東病院

### はじめに

免疫チェックポイント阻害剤を中心としたがん免疫療法は多くのがん腫での有効性が報告され、奏効例では従来にない長期生存例もみられるなど高いインパクトでわが国でも多数のがん腫で製造販売承認と保険償還が取得されている。一方で、消化器がんにおいてはまだその有効性は限定的であり、現時点で胃がんに対する三次治療以降の nivolumab 単剤と Microsatellite instability (MSI)-high の症例に対する pembrolizumab 単剤での承認にとどまっている。現在消化器がんでも多数の開発治験が進行中であるが、治療成績の向上に向け、① 至適な効果予測バイオマーカーの開発、② 免疫チェックポイント阻害剤+αの併用療法の開発の2つの方向性での研究が進んでいる。当院においては、産学連携全国がんゲノムスクリーニングプラットフォーム (SCRUM-Japan) による次世代シーケンサー (NGS) パネルによる腫瘍組織の遺伝子検査をベースに、精密な免疫機能解析を迅速に実施して臨床・ゲノムデータや治療効果との相関をより詳細に解析する「免疫ライブモニタリング」システムを構築して各種薬剤投与時における腫瘍組織微小環境での免疫動態等の把握を行って至適なバイオマーカーを探索するとともに、免疫チェックポイント阻害剤の併用療法医師主導治験を多数実施して治療成績向上を目指している。

### 1. 免疫チェックポイント阻害剤に対する バイオマーカーの探索

免疫チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカーとしては、PD-L1 免疫染色がその候補として多数の臨床試験で応用されているが、単一のバイオマーカーとしての意義は低く、相補的な位置づけとなって

いる。当院では胃がんに対する nivolumab 投与 72 例での各種バイオマーカー解析を行い、全体で 14 例 (19%) の奏効例が得られていたが、Mismatch repair gene-deficient, 高腫瘍遺伝子変異量, EB virus 陽性, PD-L1 陽性のいずれか一つの因子が合致する症例は奏効率 31% であったのに対し、上記 4 因子すべてが陰性であった症例での奏効率は 0% と、これらのマーカーを複合的に評価することが有用と考えられた<sup>1)</sup>。一方、nivolumab 投与で急速に増悪をきたす症例 (Hyperprogressive disease: HPD) での解析では、臨床的には PS 1 or 2, 肝転移を有する症例、腫瘍長径の合計が多い症例でより HPD が高頻度となる傾向を示している<sup>2)</sup>。また、このような HPD 症例の nivolumab 投与前後での血液および腫瘍組織生検を用いた微小環境の免疫機能モニタリング解析結果から、PD-1 陽性 effector Treg (CD45RA<sup>-</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>: eTreg) が治療後に増加して免疫抑制機構が働くことが示され、eTreg の抑制を図ることが抗 PD-1 抗体治療での HPD 症例に有効となる可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。また、前述の SCRUM-Japan での 1 万例を超えるデータをもとに、遺伝子パネル検査で高腫瘍遺伝子変異量を示す症例に対する臓器横断的な nivolumab 単剤の医師主導治験や後述の様々な併用療法医師主導治験の中でも様々なバイオマーカーの検討を付随研究として実施中であり、それらの結果も踏まえて免疫療法の最適化を目指している。治療効果を司る免疫応答に関しては、腫瘍側の因子のみならず宿主側の免疫機能や予備能等の因子や腸内細菌叢や過去の抗原刺激既往など環境因子も影響もあり、免疫療法の個別化・最適化を目指すには多数の要因を複合的にとらえる必要がある。

表 1. 進行中の抗 PD-1 抗体併用医師主導治験：国立がん研究センター東病院

EPOC	抗 PD-1 抗体	併用薬	メカニズム	対象	phase	開始日	学会・論文
1504	Nivolumab	Cape+RT	Chemo+RT	直腸癌	II	10/2016	ASCO-GI 2018
1503	Pembrolizumab	BBI608	β カテニン阻害	大腸癌	Ib	01/2017	ASCO 2018
1505	Pembrolizumab	OBP	腫瘍融解ウイルス	固形癌	Ib	11/2017	
1603	Nivolumab	Regorafeib	VEGFR 阻害	消化器癌	Ib	03/2018	
1704	Nivolumab	TAS-116	HSP90 阻害剤	固形癌	Ib	06/2018	
1706	Pembrolizumab	Lenvatinib	VEGFR 阻害	固形癌	Ib	09/2018	

## 2. 治療成績向上を目指した 医師主導治験の取り組み

現在免疫チェックポイント阻害剤の治療成績向上を目指し世界中で膨大な数の開発試験が展開されている。特に免疫応答性の低い腫瘍を他の薬剤やウイルス療法剤、放射線治療等の併用で免疫応答性を高める試みが主体となっている。抗 PD-1 抗体の併用療法に関しては、rationale として①免疫抑制の排除、②免疫原性細胞死の誘導、③抗原提示細胞の機能増強、④ effector 細胞の活性化の 4 つの観点から膨大な数の併用療法試験が実施されており、当院においても表 1 のように 6 つの併用療法を医師主導治験として実施中である。すでに直腸がんの術前化学放射線療法と nivolumab の併用療法は高い pathological CR 率を示し、現在大規模な比較試験を検討中である。さらに、当院での VEGFR2 阻害剤 ramucirumab 投与例での免疫モニタリング結果から、VEGFR の阻害による Treg 細胞の抑制がみられていることから<sup>4)</sup>、現在 regorafenib や lenvatinib 等の VEGFR 阻害剤と抗 PD-1 抗体の併用療法医師主導治験でも良好な成績が得られて国際試験への展開を協議中である。他の試験も登録は順調に進行しており、まもなく結果報告がなされる見込みである。

一方、前述の免疫モニタリングの結果から Treg 等の免疫抑制細胞の排除が治療成績向上への鍵となることが示唆されていることから、東京大学発ベンチャー企業が開発した抗 CD4 抗体<sup>5)</sup> の First-in-human 医師主導治験も当院で実施し、安全性の確認とともに奏効例も得られており、企業への導出とともに今後の併用療法を検討中である。また、AMED 研究事業として国内製薬企業 3 社と共同で胃がん抗 PD-1 抗体投与前後の生検検体を用いた単細胞 RNA シーケンスを含む

詳細な遺伝子、免疫機能解析からの新たな創薬研究 (GAP-FREE2) を実施して開発された次世代の新規治療薬の First-in-human 医師主導治験も計画中である。

以上のような免疫 TR 研究、医師主導治験等の取り組みを通して、当院では消化器がんに対する免疫療法の成績向上、治療最適化をグローバルな視点で展開している。

## 文 献

- 1) Mishima, S., Kawazoe, A., Nakamura, Y., et al. (2019) Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer. *J. Immunother. Cancer*, **7**(1), 24.
- 2) Sasaki, A., Nakamura, Y., Mishima, S., et al. (2019) Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, (Epub ahead of print).
- 3) Kamada, T., Togashi, Y., Tay, C., et al. (2019) PD-1<sup>+</sup> regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, (Epub ahead of print).
- 4) Tada, Y., Togashi, Y., Kotani, D., et al. (2018) Targeting VEGFR2 with Ramucirumab strongly impacts effector/activated regulatory T cells and CD8<sup>+</sup> T cells in the tumor microenvironment. *J. Immunother. Cancer*, **6**(1), 106.
- 5) Ueha, S., Yokochi, S., Ishiwata, Y., et al. (2015) Robust Antitumor Effects of Combined Anti-CD4-Depleting Antibody and Anti-PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Antibody Treatment in Mice. *Cancer Immunol. Res.*, **3**(6), 631-640.