

卵巣がんに対する抗 PD-1 抗体を用いた新規分子標的 治療の医師主導治験

(文責:産婦人科 濱西潤三、小西郁生)

卵巣がんは、婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良であり、その罹患率および死亡率ともに増加傾向にある。進行卵巣がんに対して、手術療法や化学療法含めた集学的治療を行っても、その半数以上は再発し、長期予後は未だに改善されていない。そのため化学療法に代わるあるいは補完するような新しい治療戦略が求められており、そのひとつが免疫療法である。近年、腫瘍免疫学において「がん免疫逃避機構」の存在が示され、この機構を克服する新たな治療開発が海外を中心に大規模試験を含め続々と進められている。

2002 年 Dunn らが、がん細胞が様々な方法で免疫細胞からの攻撃を逃れているという、いわゆる「がん免疫逃避機構」説を提唱した。その後、数多くの基礎実験による検証によって、①腫瘍抗原・HLA 発現の消失、②免疫抑制因子の発現や分泌および、③免疫抑制性細胞の誘導(制御性 T 細胞や骨髄由来免疫抑制性細胞)などが関わっていることが示され、本学説は現在広く支持されている。近年、この中でも特に免疫抑制に関わる PD-1 (Programmed cell death-1)/PD-1 リガンド経路が非常に注目されている。

PD-1 (CD279) 分子は、CD28 ファミリーに属する免疫抑制性副シグナル受容体であり、1992 年に京都大学医化学研(現 免疫ゲノム医学 本庶佑教授)の石田博士らによって分離同定された。PD-1 は、活性化した T 細胞、B 細胞および骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合により抗原特異的に T 細胞活性を抑制することから、自己に対する末梢性免疫寛容を誘導する代表的な分子である。

PD-1 のリガンドには、免疫副シグナル B7 ファミリーに属する PD-L1 (CD274, B7-H1) と PD-L2 (CD273, B7-H2) があり、PD-L2 は樹状細胞にのみ発現しているが、PD-L1 は樹状細胞ほか血管や心筋、肺、胎盤などに幅広く発現している。PD-1/PD-1 リガンド経路は、自己への不適切な免疫反応や過剰な炎症反応を制御する「免疫チェックポイント」とも呼ばれ、もうひとつの免疫副シグナル CD28/CTLA4 経路とともに免疫学的なホメオスターシスにかかわる重要な役割を果たしている。

一方、腎癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、膵臓癌、食道癌など数多くのがん細胞が PD-L1 を高発現しており、術後の予後不良と関わっているもの多く、これまでの数多くの基礎実験から PD-1/PD-1 リガンド経路はがん免疫逃避機構の重要な因子であり、同経路を標的とした抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などの分子標的薬が、新たながん治療薬の候補として期待されるようになった。

このような背景から、当科での卵巣がんにおけるがん免疫逃避機構の解明のなかで、本学大学院免疫ゲノム医学(本庶佑教授)および免疫細胞生物学(湊長博教授)との共同研究を通じて、卵巣がんにおける PD-L1、PD-L2 発現の臨床的意義を検討し、診断や治療に向けた臨床応用

を目指す臨床研究が始まった。

これまでに当科で初回治療を行った卵巣がん患者の腫瘍摘出標本を用いた臨床研究において、卵巣癌のがん微小環境における免疫抑制因子の発現を解析した。その結果、PD-1 リガンドである PD-L1 の腫瘍での発現が強陽性であった症例は、全生存率および無病生存率において有意に予後不良であり、さらに免疫抑制因子のなかで唯一、独立予後不良因子となった。本経路は、卵巣癌のがん免疫逃避機構において重要な役割をもつことが示唆された。そのため、本経路を阻害する抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などの分子標的治療は、卵巣がんに対する新しい治療戦略として有望であると考え、臨床応用に向けた準備を始めることとなった。

上記の臨床研究の成果をもとに、当科にて医師主導治験を行うこととなり、2008 年より当院探索医療センター(現 臨床研究総合センター)の支援および本学免疫ゲノム医学の協力のもと、同年に先端医療開発特区(スーパー特区)課題に採択された後、2011 年に規制当局への事前相談・対面助言を経て、同年 9 月より「プラチナ抵抗性再発・進行卵巣がんに対する ONO-4538 を用いた免疫療法に関する第 II 相試験」の医師主導治験として、治験登録を開始した。

本治験はプラチナ抵抗性と判断された再発・進行上皮性卵巣がん(卵管癌、腹膜癌を含む)を対象とした、ヒト型抗 PD-1 抗体(ONO-4538/ BMS-936558:英語一般名 nivolumab)を1コース8週間、最大 6 コース投与する。主要エンドポイントは奏効率、副次エンドポイントは有害事象および副作用、無増悪生存期間、全生存期間、疾患制御率とした。また他のがん種で先行している臨床試験から安全性、有効性に対して用量依存がなかったことから、本治験では低用量群と高用量群を設け、計 20 人の治験登録を目標に、2013 年 7 月現在、新規被験者の登録を受付けている(UMIN 臨床試験登録 000005714)。

2012 年 6 月の米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて、非小細胞肺癌、メラノーマ、腎細胞癌の計 296 例を対象とした抗 PD-1 抗体を用いた第 1 相試験の奏効率はそれぞれ(最大効果用量で) 32%, 41%, 32%と高い奏効を示し。2013 年 6 月の ASCO では、メラノーマを対象として抗 PD-1 抗体 nivolumab と CTLA-4 抗体 ipilimumab (Yervoy®)との併用および順次投与の用量漸増第 I 相試験で、同時投与の 17 例において、奏効 9 例(53%)、うち完全奏効 3 例(18%)と非常に良好な抗腫瘍効果が報告された。今後は他のがん種についても幅広く検討されることが予想されるが、現時点では卵巣がんのみを対象とした抗 PD-1 抗体による試験はされていない。そのため当科の治験成績が、メラノーマや腎癌のように卵巣がんの新たな治療戦略を切り開くターニングポイントになることを期待している。