

がん免疫療法について

(文責 京都大学医学研究科 呼吸器内科/腫瘍薬物治療学講座 永井 宏樹)

がん免疫療法は近年、複数の global な臨床試験で明確な治療効果が報告され、ここ数年は米国臨床腫瘍学会 (ASCO) でも活発に取り上げられており、「Science」誌の Breakthrough of the Year 2013 にも選ばれている(1)。

現在、開発が進んでいるがん免疫療法としては 3 つが挙げられ、がんワクチン療法、T リンパ球養子免疫療法、免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。そもそも、がん免疫療法の戦略には抗腫瘍免疫反応における免疫活性化反応を増強する方法 (enhancing the enhancers) と免疫抑制反応を遮断する方法 (inhibiting the inhibitors) の 2 つがあり、がんワクチン療法と T リンパ球養子免疫療法は前者に、免疫チェックポイント阻害剤は後者に該当する。いずれのがん免疫療法においても抗腫瘍効果の中心にあるのは腫瘍特異抗原を認識する T リンパ球の存在であり、肺癌や悪性黒色腫で腫瘍内 CD8+T リンパ球浸潤が高い症例は免疫チェックポイント阻害剤が効きやすい事が報告されている(2)。

その T リンパ球によって認識される腫瘍特異抗原の約半数は変異遺伝子でコードされており、その大半は Passenger mutation で生じるとされている(3)。これらは喫煙関連肺癌や紫外線関連悪性黒色腫、ミスマッチ DNA 修復異常による MSI 陽性大腸癌などがこれらに該当し、こういった症例でのがん免疫療法の効果に期待したい。

免疫チェックポイント阻害剤を中心に、上記 3 つの治療法について以下に概説する。

(1) がんワクチン療法

がんワクチン療法として最初に FDA に認可されたのは去勢抵抗性前立腺癌患者における自己樹状細胞ワクチンである sipuleucel-T であり、ホルモン療法に抵抗性の転移性前立腺癌患者を対象とした第 3 相臨床試験である IMPACT 試験によって placebo と比較して 4 か月の生存期間延長効果を示した(4)。しかしながら、それ以降ではがんワクチン療法に関する臨床試験で有効性は示せておらず、今年の ESMO でも肺癌細胞で高頻度に認められるペプチド抗原 MAGE-A3 を標的としたがんワクチン療法に関する第 3 相臨床試験 MAGRIT 試験の結果が報告されたが、合計 2272 人の患者登録からなる非常に大規模な試験でも有意差を示せなかった(5)。最近では、がんワクチン療法の作用機序として、「ワクチンで活性化された多数の細胞傷害性 T リンパ球が腫瘍部位に遊走し、腫瘍細胞を直接破壊する」という考え方ではなく、「ワクチン接種はアネルギー状態にある腫瘍抗原を認識するメモリー T 細胞を再活性化する火付け役」という考え方に移行しつつあり(6)、今後のがんワクチン療法の開発においては、他の免疫療法との併用療法もしくは patient selection を enrich できるバイオマーカーの同定など、何らかの工夫が期待される。

(2) T 細胞養子免疫療法

T 細胞を用いた養子免疫療法 (adoptive cellular therapy) としては最近、キメラ抗原受容体 (CAR; chimeric antigen receptor) を用いた遺伝子改変 T 細胞療法が注目されている。CAR は、抗体の

リガンド結合領域(細胞外領域)と、T 細胞受容体(TCR)のシグナル伝達領域である CD3 鎖(細胞内領域)を融合させた構造をしており、従来の TCR と異なる特徴としては、TCR が認識する抗原はペプチド/主要組織適合遺伝子複合体(MHC)として細胞表面上に発現するが、CAR 導入 T 細胞はこの MHC 分子による抗原提示を必要としない点にある。CAR を導入した T 細胞療法としては、CD19 に対する抗体を用いる事で B 細胞系リンパ腫に有効性が報告されており(7、8)、固形腫瘍でも滑膜肉腫で有効性が報告されている(9)。また、T 細胞養子免疫療法はがん細胞選択性を持つため、重篤な自己免疫副作用が極めて少ない事も特徴であり、今後、本領域における成果が期待されている。

(3) 免疫チェックポイント阻害剤

がんワクチン療法、T 細胞養子免疫療法に比べて、免疫チェックポイント阻害剤においては様々な癌種において臨床試験で有効性が相次いで報告されており、がん免疫療法の領域においては最もエビデンスが蓄積されつつあり、実地臨床に導入されつつある。以下にその背景・機序、臨床試験成績、今後の課題について記載する。

(3)-a 背景・機序

腫瘍に対する免疫反応は①リンパ節において T 細胞が腫瘍抗原を認識し活性化され、その後、②活性化された T 細胞が腫瘍部位に到達して腫瘍細胞の排除に働く事で成立する。①の T リンパ球活性化には、抗原提示細胞における腫瘍抗原ペプチドを提示した主要組織適合遺伝子複合体(MHC; major histocompatibility complex)と T 細胞における TCR の結合、さらに抗原提示細胞における CD28 リガンドファミリー(B7-1、B7-2 など)と T 細胞における CD28 の結合が必要となる。

一方で、ヒトには免疫反応の調節メカニズムとして、もともと自己に対する過剰な免疫反応や正常組織への障害を抑えるための免疫チェックポイント機構が備わっており、T 細胞が活性化すると細胞膜上に発現される CTLA-4 や PD-1 が、抗原提示細胞上の CD28 リガンドファミリー(B7-1、B7-2、PD-L1、PD-L2 など)と結合する事で、免疫反応が鎮静化される。

腫瘍環境ではこの免疫チェックポイント機構が増強しており、腫瘍細胞上の CD28 リガンドファミリー(B7-1、B7-2、PD-L1、PD-L2 など)と活性化リンパ球の CTLA-4 や PD-1 が結合する事で腫瘍免疫の抑制反応が起こり、免疫反応による抗腫瘍効果からの回避が可能となっている。

これらの背景を基に、免疫チェックポイントを阻害する事で腫瘍免疫の活性化が図れる事を期待し、druggable target として CTLA-4 および PD-1(もしくは PD-L1)が挙げられ、抗 CTLA-4 抗体として Ipilimumab、抗 PD-1 抗体として Nivolumab、Lambrolizumab など、抗 PD-L1 抗体として MPDL3280A、BMS936559、MEDI4736 などが創薬された。

(3)-b 臨床試験成績(抗 CTLA-4 抗体)

抗 CTLA-4 抗体の Ipilimumab は完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体で、進行期悪性黒色腫患者を対象に行われた第 3 相臨床試験(MDX010-020 試験、Study 024)でこれまでの治療成績を大きく上回る生存期間延長を認め(10、11)、2011 年に FDA により転移性悪性黒色腫患者の治療での

使用が承認されており、海外 40 カ国以上で使用されている。また、本邦においても悪性黒色腫で臨床試験が進行中であり、その他、global な臨床試験で化学療法や免疫療法、分子標的薬との併用療法についても施行されている。

肺癌においては Carboplatin/Paclitaxel 併用療法 ± Ipilimumab のデザインで無作為化第 2 相臨床試験が行われ、上乗せ効果が確認されたと共に、特に組織型が扁平上皮癌で良好な治療効果が認められた事から(12)、現在、IV期の肺扁平上皮癌を対象に Carboplatin/Paclitaxel 併用療法に対する Ipilimumab の全生存期間における上乗せ効果を検証した第 3 相臨床試験が進行中である。

一方で、Ipilimumab の副作用としては免疫関連有害事象が強く出る事が報告されており、自己免疫性腸炎に伴う下痢、ホルモン補充療法を必要とする自己免疫性下垂体炎、中毒性表皮壊死など重篤なものも含めた皮疹、その他、甲状腺炎、肝機能異常、膵炎、虹彩炎、腎炎、神経障害など多岐に渡り、Grade3/4 の全有害事象は約 50%にも認められる。

そもそも、CTLA-4 は CD28 リガンドファミリー(B7-1、B7-2)との結合による免疫チェックポイント機構以外にも、TCR 下流シグナルを抑制する事で T 細胞増殖活性化を阻害する働きがあり、さらに、免疫抑制作用を持つ制御性 T 細胞(Treg)に恒常的に発現し、樹状細胞上の CD28 リガンドファミリー(B7-1、B7-2)の発現を抑制する事で T 細胞の活性化を間接的にも抑えている。この Treg による免疫抑制効果は、本来、中枢性自己免疫寛容から逃れた自己反応性 T 細胞を抑制する末梢性自己免疫寛容に重要な役割を果たしており、CTLA-4 は T 細胞の直接的および間接的な抑制効果を併せ持った T 細胞応答全般の抑制に関与しているため、抗 CTLA-4 阻害剤 Ipilimumab による自己免疫系副作用は強い傾向にある。

(3)-c 臨床試験成績(抗 PD-1/PD-L1 抗体)

抗 PD-1 抗体の Nivolumab は完全ヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり、第 1 相臨床試験で悪性黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌において抗腫瘍効果が認められており(13)、それぞれの癌種において抗 PD-1/PD-L1 抗体に関する臨床試験が進められている。また、抗 PD-1 抗体は上記以外に卵巣癌、頭頸部癌、胃癌、ホジキンリンパ腫でも有効性が期待され、抗 PD-L1 抗体は膀胱癌において有効性が期待されており、非常に多岐に渡る癌種で抗 PD-1/PD-L1 抗体による免疫療法を導入できる可能性がある。

悪性黒色腫においては最も臨床試験が進んでおり、切除不能悪性黒色腫患者を対象に国内第 2 相臨床試験(ONO-4538-02 試験)が施行され、奏効率 23%、生存期間中央値 473 日と良好な治療効果を認め、Grade3/4 の有害事象は 17%までであり、安全性も確認された事から、本邦では 2014 年 7 月に切除不能悪性黒色腫に Nivolumab は保険承認された。さらに、最近、BRAF 野生型で未治療切除不能悪性黒色腫患者を対象とした第 3 相臨床試験である CheckMate-066 試験で、標準治療である dacarbazine 単剤療法に対して nivolumab 単剤療法が有意に全生存期間を延長させる事が報告された。

非小細胞肺癌においては抗 PD-1 抗体(Nivolumab、Pembrolizumab)、抗 PD-L1 抗体(MPDL3280A、BMS936559、MEDI4736)に関する第 1 相臨床試験は数多く施行され、概ね奏効率

10～20%を認められており、奏効例の一部は長く腫瘍縮小効果が続く事(durable response)も共通している(14、15、16、17)。

抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体における違いとしては、前者が T 細胞上の PD-1 と腫瘍細胞上の PD-L1 および PD-L2 の両者との結合を阻害するのに対し、後者は腫瘍細胞上の PD-L1 と T 細胞上の PD-1 および B7-1 との結合を阻害するため、阻害する部位が異なる事が挙げられる。また、肺癌での臨床試験において、抗 PD-1 抗体では間質性肺炎の有害事象が 1～2%に認められるのに対して、抗 PD-L1 抗体では間質性肺炎は認められていない点も大きな違いであるが、低頻度の有害事象でもある事から、こちらに関してはもう少し症例数が増やしての検討が必要と思われる。

抗 PD-1/PD-L1 抗体の特徴的な副作用としては甲状腺機能障害、ブドウ膜炎、白斑、肝炎・肝機能障害、大腸炎、白斑、間質性肺炎、皮膚・皮下組織障害(関節症性乾癬)などが挙がるが、Grade3/4 の有害事象は 14%程度と報告されている(13)。

抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1/PD-L1 抗体で副作用の程度が異なる理由としては、腫瘍免疫の過程において CTLA-4 を介したシグナルはリンパ節における T 細胞反応の初期段階を制限し、更に Treg による全般的な自己免疫寛容に関わるのに対し、PD-1 は腫瘍微小環境において活性化した T 細胞に対する作用が主である事にあると考えられている。

(3)-d 免疫療法を用いた併用療法

上記に述べてきたように、免疫チェックポイント阻害剤を中心として単剤での有効性は証明されつつあり、今後は化学療法、分子標的薬、免疫療法などとの併用療法についての研究が進む見込みである。

既に、悪性黒色腫患者を対象に Ipilimumab/Nivolumab 併用療法に関する第 1 相臨床試験が施行され、最大投与量症例では奏効率 53%を認め、これまで同様、durable response の症例も確認されており、非常に有望な結果が確認されている(18)。これを受けて、非小細胞肺癌や腎細胞癌でも同様の結果が確認されるか、臨床試験が開始されている。

また、passenger mutation においては変異抗原ペプチドを介した免疫誘導系の反応が認められるのに対して、driver mutation においては逆に免疫抑制系の反応が起こる可能性が指摘されており、事実、悪性黒色腫症例では BRAF inhibitor の投与に伴い、腫瘍縮小効果を認めると同時に腫瘍内に高度な CD8+T 細胞の浸潤が認められており、免疫抑制系の反応を阻害する目的において分子標的薬と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法についても有望な併用療法と考えられている。

併用療法にあたっては、抗 CTLA-4 抗体と異なり、抗 PD-1/PD-L1 抗体は副作用が軽い傾向があるため、抗 PD-1/PD-L1 抗体が今後の複合免疫療法の基盤となる可能性がある。

(4) 今後の課題

ここまでがん免疫療法に関する概説を記載した。免疫療法においては奏効例の一部で腫瘍縮小効果が長期に渡って続く事があり(durable response)、治癒も目標に出来る可能性を秘めており、

非常に promising な治療戦略である。

今後の課題としては、治療経過中に一過性に腫瘍増大を来した後に再度、縮小傾向を認める事もあり、従来の RECIST 判定での評価では対応しきれない点がある事から、画像評価方法についての検討が必要であり、最近では immune-related response criteria (irRC)(19) や immune-related response evaluation criteria in solid tumors (irRECIST)(20)などの評価法が立案されている。

また、治療に反応する患者群は一部に留まっており、各症例において免疫病態の個人差が大きい事が考えられ、免疫療法の有効性に関するバイオマーカーの同定が望まれる。免疫チェックポイント阻害剤単独、他の治療との併用療法、CAR を用いた T 細胞導入療法など免疫療法を含めた治療選択肢も今後、広がっていく事から、将来的には免疫療法に関する個別化医療まで到達出来る事が期待される。

<参考文献>

- (1) Couzin FJ, Breakthrough of the year 2013, Cancer immunotherapy. *Science* 342 ; 1432-1433, 2013.
- (2) Taube JM, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 4 127ra37, 2012.
- (3) Robbins PF, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 19; 747-752, 2013.
- (4) Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363; 411-422, 2010.
- (5) Vansteenkiste JF, et al. MAGRIT, a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive NSCLC. *ESMO*, 2014.
- (6) Coulie PG, et al. Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 14; 135-146, 2014.
- (7) Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 365; 725-733, 2011.
- (8) Kochenderfer JN, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J Clin Oncol*, 2014. [Epub ahead of print]
- (9) Robbins PF, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol* 29; 917-924, 2011.
- (10) Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363; 711-723, 2010.

- (11) Robert C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364; 2517–2526, 2011.
- (12) Lynch TJ, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30; 2046–2054, 2012.
- (13) Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366; 2443–2454, 2012.
- (14) Julie B, et al. Treatment targeting PD1/PD-L1 and toxicity. IASLC WCLC, 2013.
- (15) Edward BG, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO, 2014.
- (16) Leora H, et al. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression and prior treatment history in patients with NSCLC following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PD-L1). IASLC WCLC, 2013.
- (17) Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366; 2455–2465, 2012.
- (18) Wolchok JD, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369; 122–133, 2013.
- (19) Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15; 7412–7420, 2009.
- (20) Bohnsack O, et al. Adaptation of the immune related response criteria: irRECIST. *Ann Oncol* 25 (Supple 4); iv361–372, 2014.