

## 分子標的治療薬の併用療法

### 1 肝細胞癌の免疫治療

金沢大学大学院消化器内科准教授

水腰 英四郎

金沢大学大学院消化器内科教授

金子 周一

#### KEYWORDS

肝細胞癌

免疫治療

免疫チェックポイント分子

遺伝子改変T細胞

腫瘍微小環境

ペプチドワクチン

樹状細胞

#### Summary

癌に対する免疫治療の成否は、癌抗原の放出から始まってT細胞による癌細胞の破壊で一回りする癌免疫サイクルをいかに効率的に回転させるかにかかっている。この癌免疫サイクルにはいくつかのステップが存在し、その回転には多くの促進因子と抑制因子が関与している。免疫チェックポイント阻害薬の登場によって、癌の治療戦略は大きく変化しつつあるが、その有効性が一部の症例に限られていることは、他にもこの癌免疫サイクルのなかで障害されている部位が存在することを示している。癌種ごと、あるいは患者ごとによって障害されている部位は異なり、これらを1つずつ明らかにして、最も適した治療法を患者ごとに選択する必要がある。分子標的薬や機序の異なる免疫治療を組み合わせた複合的な免疫治療を個々の症例に適した個別化医療として行うことが癌の完全治癒には必要である。

#### はじめに

癌治療における免疫チェックポイント阻害薬の登場によって、進行癌の治療戦略は大きく変化しつつある。一方で、免疫チェックポイント阻害薬が効かない症例が存在すること、癌種によっては、同薬剤による単剤での治療効果には限界があることも明らかになりつつある。肝細胞癌においても免疫チェックポイント阻害薬の治験が進行しており、今後、わが国においても肝細胞癌の治療として承認されることが予想されるが、他の癌種と同様に、より治療効果を高めるための工夫や治療前に有効性を予測できるバイオマーカーの開発が重要になる。

本稿ではこれまでに明らかになってきた肝細胞癌に対する宿主免疫応答について概説し、免疫チェックポイント阻害薬を中心とした免疫治療についての現状と今後の課題について述べる。

#### 肝細胞癌に対する宿主免疫応答

##### 1. 抗腫瘍免疫応答

これまでにわれわれの教室における研究結果を含めて、肝細胞癌患者の生体内には、種々の腫瘍関連抗原(tumor-associated antigen: TAA)に特異的なT細胞が末梢血や癌組織内において存在することが報告されている<sup>1)</sup>。こうしたTAA特

異的なT細胞のfrequencyは、ウイルスなどの外来抗原に特異的なT細胞のfrequencyと比較して低く、腫瘍の排除には不十分である可能性がある。一方、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)を施行した症例のうち、TAA特異的なT細胞のfrequencyが増加した症例や、腫瘍内にリンパ球の浸潤が多い外科的切除症例では、治療後再発が抑制されることが報告されており<sup>2)3)</sup>、肝細胞癌に対するT細胞を中心とした宿主の免疫応答が患者予後に関与していることが示されている。

##### 2. 抗腫瘍免疫に対する抑制応答

腫瘍関連マクロファージ(tumor-