

2 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

New insights of immune checkpoint inhibitors

大塚篤司

OTSUKA Atsushi

京都大学医学部外胚葉性疾患創薬医学講座(皮膚科兼任)准教授

Summary

免疫チェックポイント阻害薬の登場により、メラノーマは免疫療法のフロントラインとして注目を集めている。免疫チェックポイント阻害薬は、抗腫瘍効果をもつ細胞傷害性 T 細胞の機能を活性化させることで治療効果を発揮する。腫瘍免疫におけるプライミングフェーズで作用するのが抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブであり、エフェクターフェーズで作用するのが抗 PD-1 抗体であるニボルマブとペムブロリズマブである。効果を予測するバイオマーカーとして、PD-L1 の発現、腫瘍内に浸潤している T 細胞数、腫瘍組織遺伝子変異総量の 3 つがある。われわれは最近、末梢血中の Th9 細胞数の変化、HLA-A26 と治療効果の相関を見出した。今後、免疫療法を中心とした複合療法の登場が期待される。

抗 PD-1 抗体

エフェクターフェーズでは、CD8⁺T 細胞が癌細胞の提示する MHC クラス I 分子と腫瘍抗原ペプチドを認識し攻撃する。癌細胞に PD-L1 分子が発現している場合、細胞傷害性 T 細胞が発現する PD-L1 分子が結合し、細胞傷害性 T 細胞は抗腫瘍効果を抑制する。この PD-1/PD-L1 の結合を阻害するのが抗 PD-1 抗体である。

抗 CTLA-4 抗体

プライミングフェーズの所属リンパ節では、樹状細胞が癌抗原をナイーブ T 細胞に提示し、樹状細胞表面の B7 分子と T 細胞表面の CD28 分子が結合する。その後、T 細胞は活性化する。しかし、樹状細胞表面の B7 分子が CTLA-4 分子と結合すると T 細胞が不活性化する。この CTLA-4 からの負のシグナルを阻害するのが抗 CTLA-4 抗体である。

KEY WORDS

メラノーマ/抗 PD-1 抗体/抗 CTLA-4 抗体/ Th9/ HLA