

肝癌の免疫療法

1 肝細胞癌における免疫チェックポイント阻害剤の可能性

近畿大学医学部消化器内科学教授

工藤 正俊

KEY WORDS

肝細胞癌

免疫チェックポイント阻害剤

抗PD-1抗体

抗PD-L1抗体

抗CTLA-4抗体

ニボルマブ

ペンブロリズマブ

Summary

これまで、抗PD-1抗体ニボルマブを用いた第I/II相試験が2016年6月米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表された。その結果、214例中35例(16%)に奏効が認められた。ASTやALTの上昇、黄疸などの副作用は軽微であり、おおむね副作用はマイルドな結果であった。現在この第I/II相試験はソラフェニブとの無作為化比較試験(コホート3)と抗CTLA-4抗体イピリムマブとの併用試験(コホート4)および、Child-Pugh score Bの患者に対するコホート5の試験が進行中である。

また、ソラフェニブとの無作為化比較試験は第III相試験に移行しており、セカンドラインの抗PD-1抗体ペンブロリズマブもプラセボ対象として第III相試験が進行中である。その他の抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などの第I相もしくは第I/II相の臨床試験も現在多数進行中であり、その結果が大いに期待されている。

はじめに

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佑教授らによって初めて同定された分子である¹⁾。その後、このPD-1は免疫制御に関係していることが明らかになり、遺伝子欠失マウスにおいてPD-1は免疫応答に「ブレーキをかける」受容体であることも明らかとなった。2000年には京都大学本庶グループと遺伝子研究所との共同研究でPD-1のリガンドも発見された(PD-L1, PD-L2)²⁾。2002年、岩井ら³⁾はマウスモデルでPD-1とリガンドの結合を阻害し、免疫活性化を増強

することによって抗癌作用が著しく高まることを発見した。この知見をもとに2005年、ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体(ニボルマブ)の作製に小野薬品と米国のメダレックス社が成功し、同年FDA(米国食品医薬局)からニボルマブは研究用新薬として認められ、米国で臨床試験がスタートした。2009年からはブリストル・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品が提携し、共同で臨床試験を行った。その後、メラノーマに対する治験により抗PD-1抗体はメラノーマの治療薬として2014年7月に世界で初めて日本で承認された。このニボルマブは非小細胞肺癌、腎細

胞癌などを対象に次々と治験を行い、良好な結果が得られている。

一方、米テキサス大学のJames Allisonも cytotoxic T-lymphocyte-associated protein(CTLA-4)⁴⁾という別の分子が、やはり免疫細胞の制御指標として働くことを1995年に発見し⁵⁾、1996年にCTLA-4の機能を阻害する抗体によりマウスの腫瘍が消失したことを報告している⁶⁾。このCTLA-4も免疫チェックポイント分子の1つであり、ブリストル・マイヤーズ社により抗体薬が作られ、イピリムマブとして、メラノーマに対し2011年3月に米国で、また欧州でも2011年7月に承認された。その