

肝癌の免疫療法

② 免疫療法と他の治療法の組み合わせ治療の可能性

国立がん研究センター東病院肝胆膵内科科長

池田 公史

同 肝胆膵内科

梅本 久美子

KEYWORDS

肝細胞癌

免疫チェックポイント阻害剤

ニボルマブ

抗PD-1抗体

抗PD-L1抗体

Summary

肝細胞癌に対する全身化学療法として、分子標的治療薬であるソラフェニブとレゴラフェニブが重要な役割を担っている。近年、免疫チェックポイント阻害剤が全癌種において注目されており、肝細胞癌においても、抗PD-1抗体であるニボルマブの第I/II相試験が行われ、中間解析にて良好な抗腫瘍効果と忍容性が報告されている。肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の新たな展開として、分子標的治療薬との併用、免疫チェックポイント阻害剤同士の併用、その他の免疫療法との併用、ラジオ波焼灼術(RFA)や肝動脈化学塞栓術(TACE)などの局所療法との併用など、さまざまな組み合わせ治療が検討されている。今後、肝細胞癌に対する化学療法は、免疫チェックポイント阻害剤を中心に、他治療との組み合わせ治療など、さらなる免疫療法の開発が進行していく予定である。

はじめに

進行肝細胞癌に対する一次化学療法として、ソラフェニブが標準治療として位置付けられている¹⁾²⁾。また、ソラフェニブに不応の二次化学療法としてレゴラフェニブがPlaceboと比較して、有意に良好な延命効果が示されたため、今後、標準治療として位置付けられることが期待されている³⁾。このように肝細胞癌の化学療法において、ソラフェニブやレゴラフェニブといった分子標的治療薬が重要な役割を担っている。そのようななか、肝細胞癌に対する免疫療法、特に免疫チェックポ

イント阻害剤が注目されている。本稿では、進行肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の現状と、免疫チェックポイント阻害剤と他の治療法との組み合わせの可能性を中心に概説する。

免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

免疫の活性化の機序として、ナイーブT細胞が抗原提示細胞などから抗原提示を受けて活性化される場合、T細胞受容体(TCR)を介した抗原ペプチド-主要組織適合遺伝子複合体(MHC)からの刺激のほかに、

補助刺激が必要である。この補助刺激をT細胞に伝える分子のことを共刺激分子といい、主に抗原提示細胞に発現し、特異的なリガンドと結合することで、T細胞へ補助刺激を伝達する(図1)。免疫チェックポイントは、本来、異物に対して活性化された免疫反応の過活性化を制御するとともに、自己に対する免疫応答を抑制することで、免疫応答の恒常性を保つ監視機能である。腫瘍細胞にも免疫チェックポイントが発現しており、T細胞による免疫の活性化から回避する機構となっている。免疫チェックポイント阻害剤は抗体などにより、これらの抑制分子シグナル