



造血器腫瘍における免疫療法の最先端

Bachireddy P, Burkhardt UE, Rajasagi M, et al :

Haematological malignancies ; at the forefront of immunotherapeutic innovation.

Nature Reviews Cancer 15 : 201-215, 2015

解説

水野 晋一

九州大学先端医療イノベーションセンター癌局所制御研究部門准教授

はじめに

本論文は造血器腫瘍における免疫療法のレビューである。造血器腫瘍に対する免疫療法には、キメラ抗原受容体発現T細胞(chimeric antigen receptor-T-cell ; CAR-T細胞)や抗programmed death-1(PD-1)抗体など目覚ましい進歩がみられ、免疫療法へのさらなる期待がもたれている。がん免疫療法は固形腫瘍も含め多くの可能性の広がりを見せているが、造血器腫瘍は免疫系細胞と系統を同じくするというユニークな特徴があり、免疫誘導や回避についてこれまで多くの有益な情報を提供するとともに、新規療法開発の基盤となってきた。本レビューでは、同種骨髄移植から抗体療法そして細胞療法まで、造血器腫瘍に対する免疫療法の歴史と現状が幅広くまとめられている。

内容

本レビューの特色の1つは、免疫療法に果たした同種骨髄移植の役割を評価していることである。同種骨髄移植は、免疫療法、幹細胞療法そして個別化療法という3つのユニークな側面をもっており、移植により高用量の放射線照射と化学療法が可能になるとともに、はじめて移植片対白血病(graft-versus-leukemia ; GVL)効果が証明され、腫瘍免疫の方向性に大きな影響を与えた。さらにドナーリンパ球輸注(donor lymphocyte infusion ; DLI)による効果も示され、免疫標的としてのマイナー組織適合抗原や腫瘍特異的抗原が探索され早くから臨床応用されている。

現在の免疫療法の開発は多岐にわたるが、著者たちは、腫瘍表面抗原の標的療法、免疫細胞の機能的増強、腫瘍抗原特異的な免疫活性化、免疫抑制機構の制御の4項目に分けて解説している。各項目における免疫療法開発の歴史は図1、著者たちの注目する新規免疫療法は表1のようにまとめられている。

1. 腫瘍表面抗原の標的療法

腫瘍表面抗原を標的とした抗体療法としての成功例は抗CD20抗体(リツキシマブ)から始まり、同標的に対し認識部

位が異なる抗体や放射性同位体が付加された製剤などが開発され、2013年には糖鎖改変により抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC)活性を上昇させたobinutuzumabも承認されるなど(日本では未承認)、より効果的な抗体療法を目指した開発が続けられている。また、再発・難治性の多発性骨髄腫に対して抗CD38抗体のdaratumumabが高い効果を示し、米国食品医薬品局(FDA)によりBreakthrough Therapy(画期的治療)に指定されている(このFDAによる指定制度は2012年より開始されており、重篤もしくは致命的な疾患の治療のため、新薬の開発および審査を加速することを目的とし、指定を受けた新薬の審査は効率的に開発プログラムを進めるためのガイダンスが適用されるなど優遇策が図られるとされている)。

一方、複数の認識部位により腫瘍と免疫細胞とを会わせる多価抗体も注目されている。Blinatumomabは、CD3とCD19に結合する可変領域の単鎖抗体(single chain variable fragment ; scFv)を結合させたbi-specific T-cell engager(BiTE)抗体であり、米国では再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病(B-cell acute lymphocytic leukemia ; B-ALL)に対して2014年に承認されている。また、CD3とCD33を認識するBiTE抗体も臨床試験の結果が待たれており、今後はさまざまな標的認識部位を組み合わせた抗体が開発され、臨床応用されていくであろう。

2. 免疫細胞の機能的増強

免疫細胞の遺伝子導入による機能的増強としてCAR-T細胞療法が注目されている。標的分子への抗体結合領域からscFvを作製し、T細胞受容体(TCR)のシグナル伝達領域CD3ζ鎖に融合させ、抗原認識シグナルをTCRシグナルに転換しT細胞の活性化を誘導する。さらに副刺激因子CD28または4-1BBのドメインを追加したものが第2世代のCAR-T細胞と呼ばれており、現在多くの臨床試験に使用されている。2014年には、再発・難治性B-ALLに対するCD19-CAR-T細胞療法により、完全寛解(CR)率90%(27/30例)、最長2年間のCR維持が報告され¹⁾、同年にFDAはCD19-CAR-T細胞療法を再発・難治性B-ALLに