

Theme ● 免疫療法の新しい展開

免疫療法を含む併用療法 免疫療法同士の併用

Combined treatment of different immunotherapies

榎田 智弘¹ / 西川 博嘉²

Tomohiro Enokida / Hiroyoshi Nishikawa

国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター免疫 TR 分野¹ / 分野長²

KEY WORDS

◆ 複合がん免疫療法

combination immunotherapy

◆ がん免疫サイクル

cancer immunity cycle

◆ 免疫チェックポイント阻害薬

immune checkpoint inhibitor

◆ PD-1

PD-1

◆ CTLA-4

CTLA-4

SUMMARY

免疫チェックポイント阻害薬に代表されるがん免疫療法において一定の臨床効果が認められることが明らかになった。現在さらなる治療成績の向上のため、さまざまながん治療との併用療法が検討されている(複合がん免疫療法)。特に免疫療法同士の併用療法を検討する際には、腫瘍に対してT細胞免疫応答が誘導される過程(がん免疫サイクル)を十分に考慮した併用療法の選択が望ましいと考えられる。がん微小環境でみられる免疫応答は個々の症例で異なるため、どのような機序

で抗腫瘍免疫応答を回避しているかを把握することも最善の治療効果を期待するうえで重要である。また、これらのがん微小環境の免疫応答の把握は併用療法における治療方法の選択のみならず、治療効果予測に繋がる可能性がある。一方、がん免疫療法同士の併用では有害事象の発生頻度の増加に留意する必要がある、これら有害事象を最小限に抑える取り組みも必要である。がん免疫療法併用による最大効果を安全に享受できるよう、基礎と臨床の連携がますます求められる。

Immunotherapies, represented by immune checkpoint inhibitors, have prolonged overall and progression-free survival in clinical trials and have become standard of care treatment in various types of cancers, including malignant melanoma and lung cancers. However, since a limited number of patients respond to current cancer immunotherapies, developing more effective cancer immunotherapies and identifying biomarkers that can predict responders to cancer immunotherapy are urgently required. To optimize the efficacy, combinations of immunotherapies are under intense investigation. To this end, understanding the cancer immunity cycle, which is essential in the process of developing anti-tumor immune responses, is necessary for inducing effective anti-cancer responses using the proper combination of anti-cancer therapies. In particular, the tumor microenvironment, where anti-cancer immune cells tackle cancers, provides valuable information on choosing optimal treatments. Furthermore, the evaluation of cancer tissues can aid in the stratification of patients who will respond to cancer immunotherapies. Here, we summarize the current status and potential challenges in optimizing cancer immunotherapies to achieve sufficient clinical responses without adverse events.

はじめに

近年、免疫チェックポイント阻害薬や抗腫瘍T細胞を輸注するT細胞養子免疫療法が一定の臨床効果を示し、悪性黒色腫や非小細胞肺癌などの一部のがん種では標準治療としての位置づけを獲得した。しかしながら、臨床導入が進む免疫チェックポイント阻害薬の単剤での臨床効果は限定的であり、今後はさらなる成績の向上を目指し、併用療法の検討がますます進むと考えられる(複合が

ん免疫療法)。複合がん免疫療法を講じるうえで、個々の患者で腫瘍に対するT細胞免疫応答が誘導される過程のどこに問題があるかを十分に考慮した適切な組み合わせを検討することが重要と考えられる。加えて、個々の症例のがん微小環境における抗腫瘍免疫応答の抑制機構を把握することも、より効率的な併用療法を選択するうえで重要である。本稿では、複合がん免疫療法のうち免疫療法同士の併用について、現在の状況や注意点などを含め概説する。

がん免疫サイクルの理解

がんに対して個体の免疫担当細胞がどのように作用し排除に働くかについては、がん免疫サイクル(cancer immunity cycle)としてまとめられている(図1)。しかし、がん微小環境をはじめがん個体ではこれらの機構を妨げ、腫瘍の増大に好ましい環境を作る機序も多数存在することが明らかになっている。効果的な抗腫瘍免疫応答の誘導を考える際は、これらの背景を十分に考慮した介入が