

# ウイルス陽性がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

## Immune checkpoint inhibitors for virus associated cancer

横田 知哉

Tomoya Yokota

静岡県立静岡がんセンター消化器内科医長

KEY WORDS	◆免疫逃避 immune escape	◆PD-1 PD-1	◆HPV HPV
	◆EBV EBV	◆T細胞の疲弊 T cell exhaustion	◆免疫抑制性分子 immune inhibitory molecules

**SUMMARY** | 慢性ウイルス感染下では、ウイルス特異的なCD8陽性T細胞はしばしば疲弊状態(exhaustion)に陥っており、ウイルスの持続感染や発がんに関与している。このようなCD8陽性T細胞は、細胞傷害機能を保持しているT細胞とは異なる遺伝子発現プロファイルを有することが知られており、PD-1, LAG-3, TIM-3, TIGITなどの抑制性受容体が細胞表面上に過剰発現している。一方腫瘍側では、ウイルス遺伝子がPD-L1に組み込まれることによってPD-L1 mRNAの転写が活性化し、PD-L1が高発現していることも報告されている。これら

の免疫チェックポイント分子を標的とすることによって、CD8陽性T細胞のもつ本来の抗腫瘍効果を回復させる治療は有望であると考えられる。現在、ヒトパピローマウイルス(HPV)陽性頭頸部扁平上皮がん、エプスタイン・バーン・ウイルス(EBV)陽性上咽頭がん、子宮頸がん(HPV感染)、EBV陽性胃がん、B型肝炎ウイルス(HBV)／C型肝炎ウイルス(HCV)陽性肝細胞がん(HCC)、Merkel cell carcinomaなどを対象に、免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発が進行中である。

Chronic viral infections often result in the exhaustion of virus-specific CD8+ T cells, which are involved in persistent viral infections and carcinogenesis. Exhausted CD8+ T cells possess a gene-expression profile distinct from that of functional T cells. That is, exhausted CD8+ T cells overexpress multiple cell-surface inhibitory receptors, including PD-1, LAG-3, TIM-3, and TIGIT. Furthermore, the integration of viruses into the PD-L1 locus cause an amplification of the virally-interrupted PD-L1 allele and activate the transcription of truncated PD-L1 mRNA, through which virally-mediated cancers may escape from anti-cancer immunity. Therefore, targeting these immune inhibitory molecules may restore the function of CD8+ cytotoxic T lymphocytes and lead to tumor regression. Clinical trials for virus-associated tumors are ongoing in patients who have the following types of tumors: Epstein-Barr virus (EBV)-positive gastric cancer; EBV-positive nasopharyngeal cancer; human papillomavirus (HPV)-positive cervical, vaginal, and vulvar cancer; HPV-positive squamous cell cancer of the head and neck; HBV/HCV-positive hepatocellular carcinoma; and polyomavirus-positive Merkel cell carcinoma.

### はじめに

腫瘍細胞にはがん免疫から逃避するためのさまざまな免疫逃避機構が備わっている<sup>1)</sup>。本稿では、ウイルス陽性がんの分子生物学的特徴を宿主側と腫瘍側から述べ、ウイルス陽性がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の可能性について考察する。次いで、ウイルス陽性がんとして代表的であるヒトパピローマウイルス(human papillomavirus; HPV)陽性頭頸部扁平上皮がん、エプスタイン・バーン・ウイルス(Epstein-Barr virus; EBV)陽性上咽頭がん、子宮頸がん(HPV感染)、EBV陽性胃がん、そしてB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus; HBV)／C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus; HCV)陽性肝細胞がん(hepatocellular carcinoma; HCC)に着目し、それぞれを対象とした免疫チェックポイント阻害薬に関する臨床開発の動向を紹介する。

### ウイルス陽性がんにおける免疫逃避機構(宿主側)

CD8陽性T細胞はウイルス感染を契機に活性化・増殖し、effector CD8陽性T細胞へ分化し、さらにウイルス抗原特異的なmemory CD8陽性T細胞へと分化する。しかし、ウイルス感染状態が慢性的に持続すると、細胞のがん化によりウイルス特異的なCD8陽性T細胞はしばしば疲弊状態(exhaustion)に陥り、T細胞としての細胞傷害機能が失われていく。これは、ウイルス側からしてみれば、ウイルスが宿主内で持続感染するうえで好都合である。

疲弊したCD8陽性T細胞は、細胞傷害機能を保持しているT細胞とは異なる遺伝子発現プロファイルを有することが明らかになっている<sup>2)</sup>。その1つにprogrammed death-1(PD-1)などの抑制性受容体(immune inhibitory molecules)の過剰発現が挙げられ、マウスの慢性ウイルス感染モデルでは、PD-1経路を阻害することによってT細胞の機能回復