

What's
New

免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の併用： 消化器がん

Combination therapy with immune checkpoint inhibitors and molecular-targeting agents against gastrointestinal cancer.

有山 寛¹ / 馬場 英司²

九州大学大学院医学研究院病態修復内科(第一内科)助教¹

九州大学大学院医学研究院社会環境医学講座連携社会医学分野教授²

はじめに

進行消化器がんに対して免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の有効性が明らかになってきたが、長期生存が得られる例は限られている。治療効果改善のため新規ICIの導入やバイオマーカーによる症例の選別に加え、他の治療薬・モダリティとICIの併用療法も検討されている。本稿では特に消化器がん薬物療法におけるICIと分子標的薬の併用療法について概説する。

分子標的薬はICI耐性の原因となるがん細胞・がん組織の免疫逃避機構に介入しており、ICIの効果増強が期待される。一方で、併用による有害事象の増幅は臨床的に重要な課題となる。これらを勘案してICIと分子標的薬の併用療法が検討されている。

免疫チェックポイント阻害薬(ICI) 耐性機序

ICI耐性機序は、大きく内因性耐性機序と外因性耐性機序に分けられる。すなわち、がん細胞自体がもつICIの作用を阻害する内因性耐性機序[シグナル伝達異常、腫瘍抗原の減少、主要組織適合性複合体(MHC)分子低発現などの抗原提示能の低下]と、抑制性の免疫細胞[抑制性T細胞(Treg)、M2型マクロファージ、骨髓由来免疫抑制細胞(MDSC)]や液性因子などの外因性耐性機序である。

いくつかの分子標的薬はこれらの内因性・外因性耐性機序を抑制して、ICIの治療効果の改善に働く。この場合、分子標的薬の標的の1つは腫瘍細胞であり、もう1つは免疫細胞を含むがん微小環境を形成する細胞である。

1. 分子標的薬の腫瘍細胞への直接作用

キナーゼ阻害薬、抗成長因子受容体抗体、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬などの薬剤は腫瘍細胞に直接働き、ドライバーとなるシグナル伝達を阻害することにより、細胞増殖、抗アポトーシス、細胞周期、転移などを阻害する。一方で、腫瘍細胞に対する分子標的薬の作用が、主に内因性の耐性機序を阻害することがある。

2. 分子標的薬の腫瘍細胞および免疫細胞への間接的な作用

血管新生阻害薬などは腫瘍の微小環境を形成する血管内皮細胞、線維芽細胞、神経細胞、そして免疫細胞に対する作用が知られている。これらは主に外因性のICI耐性機序を阻害する。

具体的な分子標的薬の免疫細胞への効果

1. MAPK阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬(ICI)

1) MAPK阻害薬の主な作用機序

悪性黒色腫においてBRAF阻害薬やMEK阻害薬は、①メラノーマ抗原の発現亢進、②腫瘍組織浸潤Tリンパ球の増加¹⁾²⁾、③血管内皮細胞増殖因子(VEGF)や免疫抑制性サイトカインの発現抑制、④転写因子microphthalmia-associated transcription factor(MITF)の誘導、⑤慢性的T細胞受容体刺激によるCD8陽性エフェクターT細胞への細胞死の抑制、⑥腫瘍細胞-M2型マクロファージ相互作用の減少、⑦ナイーブT細胞の増殖、⑧インターフェロン(IFN) γ 産生抑制、などの機序を通じて腫瘍免疫を活性化する。これらを背景に、悪性黒色腫に対しBRAF阻害薬ダブラフェニブ+MEK阻害薬トラメチニブ+ICI併用の第II相臨床試験などが進行中である³⁾⁵⁾。またBRAF阻害薬とICIの同時併用では肝障害が強いことから、逐次併用による有害事象の軽減も試みられている。

2) BRAF変異大腸がんに対するBRAF/MEK阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬(ICI)併用の臨床試験

BRAF阻害薬による前治療歴のないBRAF変異結腸直腸がんに対して、BRAF阻害薬エンコラフェニブは奏効率(RR)60%、無増悪生存期間中央値(mPFS)12.4ヵ月と報告されており⁶⁾、ICIとの相乗効果を期待してBRAF V600E変異を有するマイクロサテライト安定性(MSS)結腸直腸がんに対するエンコラフェニブ+MEK阻害薬ビニメチニブ+抗programmed death-1(PD-1)抗体薬ニボルマブ併用療法の効果を確認する第I/II相臨床試験が開始されている。

さらにトラメチニブ+抗PD-1 ligand(PD-L)1抗体薬デュ