

Catch Up

分子生物学

大腸がんにおける免疫チェックポイントの意義
~基本から最新知見まで~

[テーマ文献①] Zappasodi R, Merghoub T, Wolchok JD. Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell*. 2018 ; 33 : 581-98.

[テーマ文献②] Ruiz-Bañobre J, Goel A. DNA Mismatch Repair Deficiency and Immune Checkpoint Inhibitors in Gastrointestinal Cancers. *Gastroenterology*. 2019 ; 156 : 890-903.

池田敦世¹⁾, 三吉範克¹⁾, 荻野崇之¹⁾, 水島恒和¹⁾²⁾, 森 正樹³⁾, 土岐祐一郎¹⁾

Atsuyo IKEDA

Norikatsu MIYOSHI

Takayuki OGINO

教授

Tsunekazu MIZUSHIMA

教授

Masaki MORI

教授

Yuichiro DOKI

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

2) 大阪大学大学院医学系研究科炎症性腸疾患治療学寄附講座

3) 九州大学大学院消化器・総合外科

Summary

免疫チェックポイント阻害薬を中心とするがん免疫療法は、手術、抗がん剤治療、放射線治療に次ぐ第4のがん治療として注目されている。なかでも、抗cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4)抗体と抗programmed cell death 1 (PD-1)/PD-1 ligand 1 (PD-L1)抗体は、多様ながん種において臨床応用されてお

り、大腸がんにおいても、高頻度マイクロサテライト不安定性 (high-frequency microsatellite instability ; MSI-H) の症例で、抗PD-1抗体の臨床効果が認められた。一方で、免疫チェックポイント阻害薬に不応の症例も多く存在し、抗がん剤などの標準治療との併用による有効性の検討や、治療最適化のためのバイオマーカーの検索が注目を集めている。

Key words

➤免疫チェックポイント阻害薬 ➤CTLA-4 ➤PD-1/PD-L1 ➤MSI-H ➤併用療法

はじめに

免疫系が、生体内に出現したがん細胞を非自己と認識し排除する「がん免疫監視機構(cancer immunosurveillance)」の概念は、1950年代に提唱された¹⁾。一方で、臨床的に診断される「がん」においては、免疫原性の低いがん細胞が選択的に生存し、さらに免疫抑制機構を獲得することで、免疫系からの攻撃を逃避する環境を作り出す、いわゆる「がん免疫編集(cancer immunoediting)」が行われてい

るのである²⁾。

抗腫瘍免疫を賦活し、この免疫逃避の環境を打開して、がんを攻撃しようと試みるがん免疫療法はさまざまなアプローチで行われてきたが、実臨床において大きな効果を認める治療は存在しなかった。しかし、CTLA-4やPD-1/PD-L1といった免疫抑制を司る免疫チェックポイント分子を阻害することで、抗腫瘍免疫を賦活する免疫チェックポイント阻害薬の登場が、がん免疫療法の大きなブレイクスルーとなった。一方で、治療効果の個人差など未解決の