

総説

非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤 最近の話題

楠木 教平 磯部 和順

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)

要約：肺癌は未だ予後不良な疾患であるが、近年腫瘍免疫療法メカニズムが理解されるようになり、免疫チェックポイント阻害剤である programmed cell death 1 (PD-1) 抗体が肺癌の臨床において使用されるようになり、新たな知見が報告されている。

免疫機構は病原体などから生体を守る一方で、自己抗原に対する応答は起こらないよう生体防御と免疫寛容のバランスを保ち、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制している。癌細胞には、T 細胞や natural killer (NK) 細胞により癌細胞を攻撃する際に PDligand 1 (PD-L1) や PDligand 2 (PD-L2) といったリガンドを発現し細胞障害性を抑制する機構がある。この PD-1 や PD-L1 に対する抗体により、癌細胞障害性を高めることが期待され、ニボルマブとペンプロリズマブという二種類の薬剤が現在の標準治療と比較し優れた成績を示したため、適応承認となった。しかし一方で、自己免疫疾患などの副作用、化学療法や異なる免疫チェックポイント阻害剤の併用による効果、依然として効果が示されない症例が過半数であること、高騰し続ける薬剤費、治療効果を予測するバイオマーカーの同定など今後の課題も多い。

東邦医学会誌 64(2) : 100-102, 2017

KEYWORDS : immune checkpoint inhibitor, PD-1, CTLA-4

肺癌はわが国において罹患数・死亡数ともに第 1 位であり、2014 年のデータでは年間死亡数は約 75000 人にのぼる。さらに、今後もしばらくは死亡数の増加が予想されている。しかし、肺癌の分子生物学的な研究の長足の進歩により多種多様な分子標的治療薬が開発および使用されるようになったことに起因して、わが国の肺癌患者の予後は飛躍的に延長している。すなわち、これまで発癌のメカニズムとしては多段階発癌説が提唱されていたが、いわゆる oncogenic driver gene の発見により単一の遺伝子変異のみで癌化を来す遺伝子変異の発見がなされ、それに対する分子標的薬が開発されたことにより個別化医療の道が大きく切り開かれた。

さらに、近年では免疫チェックポイント阻害剤である抗

programmed cell death 1 (PD-1) 抗体が肺癌に保険適応となり、新たな知見が報告されている。

本稿では、非小細胞肺癌の治療における免疫チェックポイント阻害剤について解説する。

がん免疫療法の歴史

もともと、いわゆる「民間療法」と呼ばれていた腫瘍免疫療法の歴史は古く 1891 年までさかのぼる。ニューヨークの外科医であった William Coley 博士は骨肉腫患者が丹毒感染後に治癒する現象に注目して腫瘍内に細菌を注射する治療を行ったのが端緒であり、その後、数多くの免疫応答増強薬、養子免疫療法などの有効性が検討されてきたが、いずれも生存期間延長などの明確なエビデンスは示されて

いなかった。腫瘍免疫療法のメカニズムが理解されるようになったのはごく最近であり、樹状細胞の発見と病原体認識機構の解明まで Coley 博士の発見から約 1 世紀を要している。

いわゆる「民間療法」であったがん免疫療法は、がん抗原に特異的な免疫応答を誘導する「特異的免疫療法」と、がん抗原に非特異的に免疫応答を増強する「非特異的免疫療法」に分けられる。前者としてはペプチド療法、樹状細胞療法など、後者としてはサイトカイン療法、lymphokine activated killer (LAK) 療法などがある。しかし、これら従来の免疫療法が期待されたほどの効果を挙げられなかった原因のひとつとして、免疫系を抑制する「免疫チェックポイント」の存在と重要性が知られていなかったことが挙げられる。

免疫チェックポイントと抗体の作用機序

免疫システムは、病原体などから生体を守る一方で、自己抗原に対する応答は起こらないように、生体防御と免疫寛容のバランスを保っている。

T 細胞の活性化には、抗原刺激（第 1 のシグナル）に加えて、共刺激（第 2 のシグナル）が必要となる。この第 2 のシグナルが欠如すると、T 細胞は抗原に対して不応答となる。T 細胞の活性化を促進するもの（共刺激分子）と抑制するもの（共抑制分子）があり、前者には cluster of differentiation 28 (CD28) や inducible T cell costimulator (ICOS) など、後者には cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) や PD-1 が含まれる。CTLA-4 や PD-1 などの共抑制分子は「免疫チェックポイント」として機能し、自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する。

癌細胞は、T 細胞や NK 細胞による免疫監視機構から逃れることで、増殖・進展していることは以前から知られていた。そのエスケープ機構には PD-1/PD-L1 や CTLA-4 などが重要な役割を果たしている。すなわち、活性化 T 細胞が癌細胞を攻撃する際に、癌細胞が PD-L1 や PD-L2 といったリガンドを発現すると PD-1 と結合し、細胞障害性を抑制する。したがって、PD-1 や PD-L1 に対する抗体を用いれば、この免疫寛容を解除し、癌細胞障害性を高めることが期待される¹⁾。

CTLA-4 と PD-1 の作用点の違い

PD-1 と CTLA-4 はともに CD28 ファミリーに属する免疫抑制受容体であるが、発現する細胞や時期が異なる。CTLA-4 は制御性 T 細胞に恒常的に発現し、活性化初期 (24~48 以内) の広範な T 細胞に一過性に発現する。一方 PD-1 は抗原親和性による選択・成熟が進む活性化後期 (72 hr 以降) のエフェクター T 細胞や、慢性刺激で疲弊した

T 細胞 (exhausted T cell) 上に発現する。主として CTLA-4 はリンパ組織における抗原提示を制御するのに対して、PD-1 は炎症局所でキラー T 細胞が標的細胞を攻撃する場面で作用する。

さらにノックアウトマウスの表現系には大きな違いがある。CTLA-4 欠損マウスの自己免疫症状は早期に発症し、ちょうど移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) 様の症状を呈し、全身性かつ重篤で致死性である。一方、PD-1 欠損マウスの自己免疫症状は遅発性かつ臓器特異的であり、比較的軽症である。PD-1 欠損マウスは遺伝的背景によって Lupus 様の糸球体腎炎や関節炎を起こすマウス、自己抗体の沈着を伴う拡張型の心筋症を発するマウスなど多彩な自己免疫症状を示した²⁾。

免疫チェックポイント阻害剤

悪性黒色腫に対する抗 CTLA-4 抗体のイピリムマブによる抗腫瘍効果と生存期間延長効果は証明されており、肺癌でも小細胞肺癌・非小細胞肺癌を対象に、化学療法単独群とイピリムマブ併用療法群で第 II 相臨床試験が行われ、とりわけ肺扁平上皮癌で progression free survival (PFS) および overall survival (OS) の延長効果が認められた。現在、進行肺扁平上皮癌に対して、化学療法にイピリムマブを順次併用投与する第 3 相臨床試験が実施されているが、現時点では肺癌領域で承認の得られている免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 抗体のニボルマブとペンブロリズマブの 2 種のみである。

肺癌領域でいち早く承認された抗 PD-1 抗体であるニボルマブは、T 細胞の腫瘍免疫を抑制する PD-1/PD-L1 シグナルを阻害することで腫瘍免疫を賦活化させ、抗腫瘍効果を発揮する。

ニボルマブは非小細胞肺癌の 2 次治療の標準療法であるドセタキセル単剤療法と比較して、扁平上皮癌 (CheckMate-017 試験)、非扁平上皮癌 (CheckMate-057 試験)、どちらの組織型でも有意な生存期間延長を示し、既治療進行非小細胞肺癌への適応追加を取得した³⁾。しかしながら、一部の症例では劇的な腫瘍縮小効果を示す一方で、奏効率は 20% 程度であること、頻度は低いながらも薬剤性肺炎や腸炎、重症筋無力症に留意が必要である。

小細胞肺癌については、第 II 相臨床試験においてニボルマブ単独療法群で奏効率 10% を示したが、対象群のニボルマブ+イピリムマブ併用群がより効果を示しており免疫複合療法として開発がなされている (CheckMate-032 試験)。

バイオマーカーの探索

われわれはペンブロリズマブは非小細胞肺癌開発の段階で PD-1 受容体のリガンドである PD-L1 の発現強度によっ

て効果に違いがあるのではないかと考え、PD-L1の免疫染色を行った。その結果、既治療非小細胞肺癌症例において50%以上の発現強度群では、PFS・OSともに標準治療群との間に顕著な差が見られた（KEYNOTE-010試験）。そこで、未治療非小細胞肺癌に対する初回化学療法を免疫染色50%以上発現症例に限り、標準治療との比較を行い、その結果、標準治療を凌駕した（KEYNOTE-024試験）。2016年3月、わが国において悪性黒色腫に続き、非小細胞肺癌でも免疫染色50%以上発現例に限り1次治療の適応承認となった。

非小細胞肺癌のうちで、driver mutationを持つ症例に対する治療は大きく進歩しているが、免疫チェックポイント阻害剤承認前にはdriver mutationを持たない非小細胞肺癌に対する治療効果は最近10年位は“頭打ち”の状態であった。免疫チェックポイント阻害剤によりdriver mutationを持たない症例でも予後が期待できるようになった。その理由として考えられているのが、癌細胞の遺伝子異常の種類が多いほど免疫原性が高く、免疫チェックポイント阻害剤の効果が出やすいというmutation burden説である。

一方で、個々の患者の免疫状態に基づく適切な症例の選択を行うためにはバイオマーカーの同定が必須である。さらには、ニボルマブの効果は化学療法などの併用によりその奏効率が上昇していることが報告されてはいるものの、依然としてその約半数では効果が不十分であり、薬剤費の観点からも治療効果を予測するバイオマーカーの同定が不可欠である。腫瘍細胞におけるPD-L1の発現率はニボルマブ開発当初からバイオマーカーの候補として挙げられて

おり、抗PD-L1抗体であるペンブロリズマブの非小細胞肺癌への有効性を検討したKEYNOTE-010試験では実際にPD-L1の発現率と治療効果に強い相関が認められているが、PD-L1陰性患者の中にも奏功を認める症例があることから、PD-L1の発現率単独で薬剤の使用の可否を決定することには異論があり、検出方法の標準化も含め、いまだ課題が多い。

今後の展望

さらに、抗PD-1/PD-L1阻害剤が奏効するためには、患者個人の腫瘍抗原に対するT細胞が誘導されていることが重要であり、何らかの方法で生体内の腫瘍を破壊し、腫瘍抗原を放出させる手段が必要である。その方法としては放射線量や分子標的治療を含む化学療法があることから、今後これらのモダリティと免疫チェックポイント阻害剤の併用効果についての臨床試験による検証が期待される。

この総説は第149回東邦医学会例会教育講演「肺癌の内科治療 Up to Date」の講演内容を論文化したものである。

文 献

- 1) Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480: 480-9.
- 2) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα4. *Science*. 1995; 270: 985-8.
- 3) Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *J Cancer*. 2017; 10: 410-6.