

図9 IL-17は直接および二次的に樹状細胞に働きかけてその作用を発揮するCHXや抗IL-17抗体を用いた実験より、IL-17の活性化抑制効果は樹状細胞に直接作用する経路と、IL-17刺激によって樹状細胞が産生するなんらかの物質による経路があることがわかった。

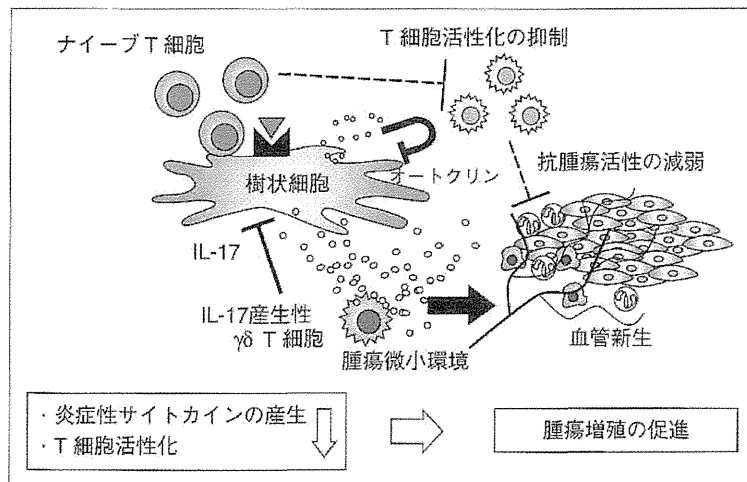


図10 IL-17の新たな腫瘍増進促進機構

IL-17は腫瘍微小環境において、血管新生の亢進作用を介してprotumor効果を増すだけでなく、樹状細胞の機能抑制を介したT細胞応答の負の制御作用を介しても担癌生体における免疫抑制を誘導していると考えられる。今後の癌治療法の開発において、IL-17シグナルを介した樹状細胞の機能制御も克服すべき重要なターゲットの一つとして期待される。

在が示唆された(図9)。

本研究結果より、IL-17は腫瘍微小環境において、血管新生の亢進作用を介してprotumor効果を増すだけでなく、樹状細胞の機能抑制を介したT細胞応答の負の制御作用を介しても担癌生

体における免疫抑制を誘導していると考えられる。したがって、今後、癌治療法の開発において、IL-17シグナルを介した樹状細胞の機能制御も克服すべき重要なターゲットの一つとして期待される(図10)。

### ま と め

Th1, Th2細胞とは異なる新たなThサブセットとしてTh17細胞が発見されたことで、新たな免疫バランスのパラダイムが提唱され、Th17細胞だけでなく、CD8<sup>+</sup>T細胞や $\gamma\delta$ T細胞などが産生するIL-17が免疫関連疾患に強く関与することが明らかとなってきている。これまで、Th1/Th2細胞バランスのみでは説明しえなかった現象もTh17細胞を考慮することで明らかとなりつつある。われわれが見出したIL-17の樹状細胞を介した免疫抑制がどのような機序で免疫疾患に影響を与えるかは、今後の解析を待たなければいけないが、腫瘍局所においては、新生血管形成を促進すると同時に、T細胞を介した抗腫瘍免疫を抑制し、結果的にはprotumor因子として作用していると考えられる。Th1, Th2, Th17細胞、あるいはTregのバランス制御機構を解明することによって、自己免疫疾患のみならず、アレルギーや癌などの発症機序の解明や、治療法の開発が進展するものと期待される。

### 文 献

- 1) Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993 ; 150 : 5445.
- 2) Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to novel cytokine receptor. *Immunity* 1995 ; 3 : 811.
- 3) Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004 ; 21 : 467.
- 4) Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumour necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 2559.
- 5) Park H, Li Z, Yand XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 1133.
- 6) Sprent J, Surh CD. Cytokines and T cell homeostasis. *Immunol Lett* 2003 ; 85 : 145.
- 7) Tan JT, Ernst B, Kieper WC, et al. Interleukin (IL)-15 and IL-7 jointly regulate homeostatic proliferation of memory phenotype CD8<sup>+</sup> cells but are not required for memory phenotype CD4<sup>+</sup> cells. *J Exp Med* 2002 ; 195 : 1523.
- 8) Min B, Yamane H, Hu-li J, et al. Spontaneous and homeostatic proliferation of CD4 T cells are regulated by different mechanisms. *J Immunol* 2005 ; 174 : 6039.
- 9) Tajima M, Wakita D, Noguchi D, et al. IL-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 1019.
- 10) Laugowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006 ; 442 : 461.
- 11) Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhance the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol* 2005 ; 175 : 6177.
- 12) Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, et al. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. *Eur J Immunol* 2010 ; 40 : 1927.
- 13) Satoh T, Tajima M, Wakita D, et al. The development of IL-17/IFN- $\gamma$ -double producing CTLs from Tc17 cells is driven by epigenetic suppression of Socs3 gene promoter. *Eur J Immunol* 2012 ; 42 : 2329.
- 14) Ashino S, Wakita D, Shiohama Y, et al. A T(h)17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN- $\gamma$  production in order to induce airway hyperresponsiveness. *Int Immunol* 2010 ; 6 : 503.

## 臨床編

## 大腸癌における免疫療法

Immunotherapy for colorectal cancer

近畿大学医学部外科<sup>1</sup> 同 腫瘍免疫等研究所<sup>2</sup>奥野清隆<sup>1</sup> 杉浦史哲<sup>1</sup> 助川 寧<sup>2</sup> 井上啓介<sup>1</sup>

## 【ポイント】

- ◆ 大腸癌は増殖速度が緩徐で免疫原性の高いものが多く、腫瘍局所にリンパ球浸潤の強い大腸癌は予後良好である。
- ◆ 抗体は抗 VEGF 抗体、抗 EGFR 抗体のみでなく、エフェクター T 細胞の活性増強の抗体（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体）が今後、期待されている。
- ◆ ペプチドワクチンは多種カクテルの臨床効果が高く、ペプチド免疫応答性と予後が相関する傾向が強い。

臨外 68(6) : 934~940, 2013

## はじめに

大腸癌はリンパ球浸潤が強く、癌局所で免疫応答が惹起されていることは、後述するように多くのエビデンスが報告されている。大きな腫瘍塊を形成し、骨盤内臓全摘術を行わなければ除去できない場合も、意外と遠隔転移が少なく 40~50% 近い 5 年生存が得られる。また、欧米で多い MSI (microsatellite instability) 陽性大腸癌では低分化型腺癌が多く、多発、多重癌が好発しながらも局所免疫反応が強く意外と予後が良好、など同じ門脈系の消化器癌でも胃癌とは明らかに様相を異にする。最近では抗体療法も細胞増殖シグナルに関与する分子標的ばかりでなく、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体など抗腫瘍エフェクターの抑制機構を阻害する抗体薬が登場し、まさに免疫療法としての側面が明らかになってきた。

また、マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析により多くの大腸癌関連抗原からのペプチドが同定され、盛んに臨床研究がなされている。まだ症例数は十分ではないものの臨床的意義が次第に明らかにされてきている。

このように POC (proof of concept) が明確な免疫

療法が登場しており、明らかにこれまでの免疫療法とは一線を画する時代に入ってきた。本稿では、大腸癌の免疫学的特性に関する最新のレビューを紹介したのちに、臨床応用が盛んに行われている抗体療法、さらにわれわれが行っているがんペプチドワクチン療法の現状と今後の展望について解説する。

## 大腸癌の免疫学的特性

大腸癌は成長速度が比較的緩徐 (slow-growing tumor) で、遠隔転移 (肝、肺転移) がなければ手術単独でも 70% 以上の 5 年生存率が得られる比較的予後の良好な腫瘍である。その理論的根拠として、従来より免疫学的機序の関与が報告されている。間質 (線維芽細胞、内皮細胞、リンパ球、マクロファージ) が豊富で、腫瘍内のリンパ球浸潤程度が予後と相関する、という研究結果が Jass の報告 (1986)<sup>1)</sup> 以来、数多くみられる (表 1)。なかでも Naito ら<sup>3)</sup> は T 細胞浸潤部位を癌巣辺縁 (margin)、癌間質内 (stroma)、癌細胞上皮内 (cancer cell nests) に細分類し、癌細胞上皮内に浸潤した CD8 陽性 T 細胞が予後良好な因子であることを報告した。

表1 大腸癌における腫瘍浸潤リンパ球と予後の関連

研究者 (年)	症例数	腫瘍浸潤リンパ球の存在部位	無再発生存率 (%)	全生存率 (%)	追跡期間
Roncucci (1996)	397	腫瘍辺縁	NR	直腸癌: 62% vs 36% 結腸癌: 61% vs 54%	5年
Ropponen (1997)	195	辺縁, 間質	HR 0.72 ( $p < 0.05$ )	HR 0.55 ( $p < 0.05$ )	14年
Naito (1998)	131	辺縁 間質 癌上皮内	NR	HR 0.91 (NS) HR 0.81 (NS) HR 0.54 ( $p < 0.05$ )	5年
Nielsen (1999)	584	腫瘍辺縁	NR	HR 0.66 ( $p = 0.03$ )	5年
Nanni (2002)	263	間質	65% vs 58% ( $p = 0.2$ )	81% vs 72% ( $p = 0.09$ )	4年
Funada (2003)	97	辺縁, CD8 <sup>+</sup> T	NR	92% vs 72% ( $p < 0.05$ )	5年

HR: hazard ratio (ハザード比), NR: not reported (記載なし), NS: not significant (有意差なし)

(Okuno K, et al, 2012, 文献2より引用)

最近, Galonのグループ<sup>4-6)</sup>は多くの大腸癌サンプルから腫瘍部ならびに先進部の組織マイクロアレイを用いて浸潤リンパ球の表面マーカー解析を行い, 脈管侵襲や神経浸潤の有無とキラーT細胞 (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), メモリーT細胞 (CD45RO<sup>+</sup>) 浸潤が逆相関, すなわちこれらT細胞の浸潤が高度であると脈管侵襲ならびに神経浸潤が起きにくく, さらに遠隔転移が抑制されるという結果を報告している. ことにエフェクターメモリーT細胞 (TEM) は長期にわたり腫瘍局所に存在し, 再発を抑制する重要な免疫監視機構であると結論付けている<sup>5)</sup>. また, ヘルパーT細胞もTh1優位の反応が誘導されることが脈管侵襲の抑制, 転移抑制につながり, Th2反応は有意な予後因子とはならないことも遺伝子発現解析を用いて証明した<sup>6)</sup>. 一方で, 腫瘍形成において腫瘍細胞が免疫監視機構の感受性を規定する免疫編集 (immuno-editing) と呼ばれる過程を経て免疫逃避形質を獲得していることや, 腫瘍近傍には免疫抑制的に働くTreg (regulatory T cells) やMDSC (myeloid derived suppressor cells) などの抑制性細胞群やTGF- $\beta$ , IL-10などの免疫抑制性サイトカインが存在するという事実も念頭に置かなければならない (図1).

また欧米では, ミスマッチ修復遺伝子の異常による遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) に代表されるMSI陽性大腸癌が全体の15%を占めるとされ, これらは比較的低位分化型腺癌が多く, 癌が多発することが多いが, その予後は意外と良好であり, その理由としてMSIによって生じた遺伝子変異が免疫原性を発揮して周囲にTリンパ球浸潤を誘導するため<sup>7)</sup>と考えられている.

## 大腸癌の抗体療法

### ■作用機序

抗体が抗腫瘍効果を発揮する機序には, ①腫瘍細胞上のレセプターに結合することで本来の増殖シグナルの阻害を引き起こす, ②血管内皮細胞の増殖因子とそのレセプターに結合することで腫瘍血管新生を阻害する, ③腫瘍細胞上の抗原に結合した抗体の定常 (Fc) 部分にNK細胞やマクロファージのFc受容体が結合し, 抗体依存性細胞傷害反応 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) が誘導される, ④腫瘍細胞上の抗原に結合した抗体により活性化された補体依存性の細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity: CDC), ⑤前項の機序で活性化された補体 (C3b) にNK細胞やマクロファージの受容体を介した補体依存性細胞傷害反応 (complement-dependent cellular cytotoxicity: CDCC), ⑥免疫細胞のレセプターやリガンドに結合し, そのエフェクター活性を増強させる, などに分類される.

### ■抗VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体 (ベバシズマブ: Bmab)

VEGF-Aに対するヒト化モノクローナル抗体で, ヒトIgG1由来の定常 (Fc) 部 (90~95%) とマウス由来の抗原結合部位から構成される. BmabはVEGFのいずれのアイソフォームも認識し阻害することで, VEGFR経路の活性化を阻害する. その結果, 間接的な腫瘍縮小とともに, 脈管構造と血管透過性の正常化に伴う化学療法剤の移行性向上などの機序が考えられている.

切除不能進行大腸癌におけるIFL療法へのBmab

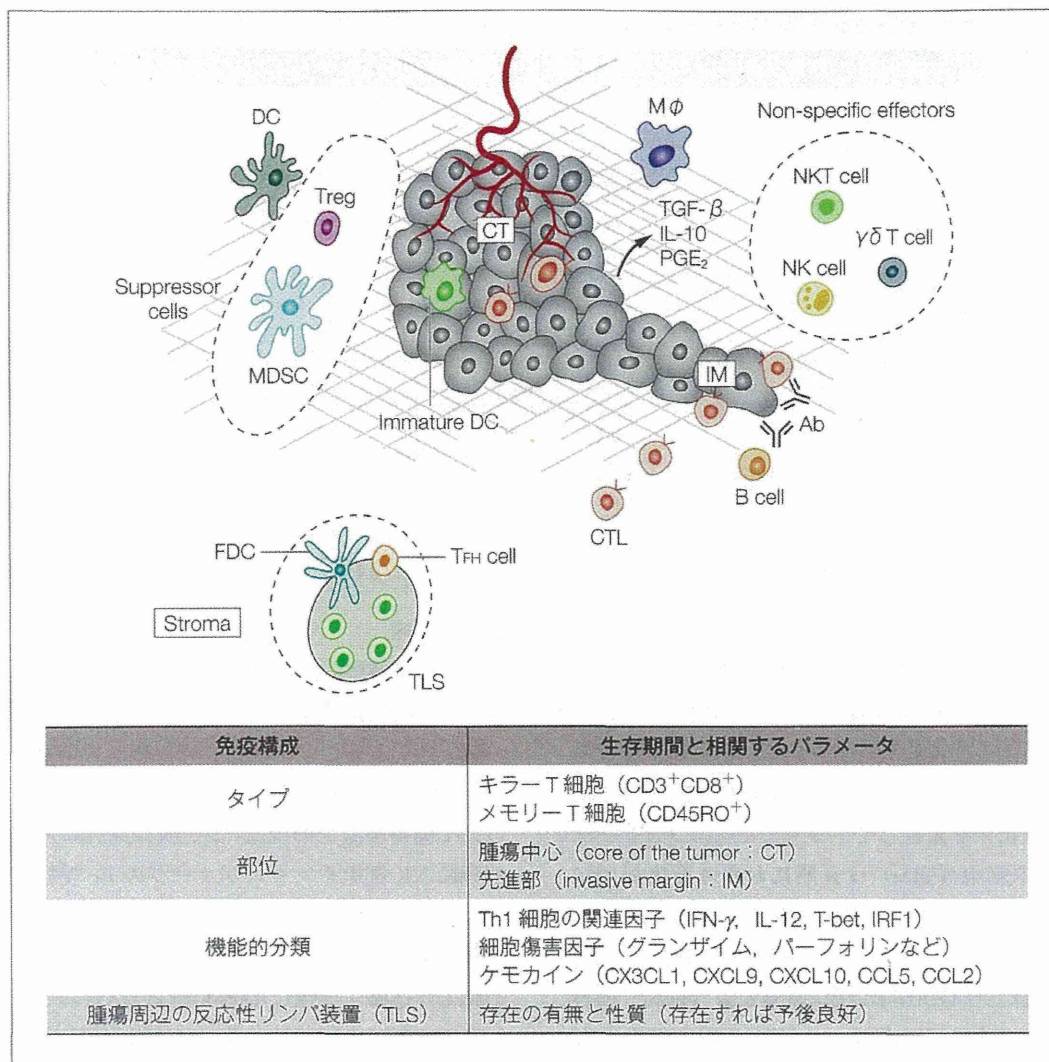


図1 大腸癌組織における免疫構成と予後との関連

DC : dendritic cells, Treg : regulatory T cells, MDSC : myeloid derived suppressor cells, TLS : tertiary lymphoid structure, FDC : follicular dendritic cells, T<sub>FH</sub> : follicular T helper

(Fridman WH, et al, 2012, 文献4より改変して引用)

の追加効果を検証する第Ⅲ相試験 (AVF2107g 試験), 既治療例での FOLFOX4 への追加効果を検証する第Ⅲ相試験 (E3200 試験) では, いずれも Bmab の上乘せ効果が認められた. さらに最近のトピックスは, 昨年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO2012) において, 切除不能進行再発大腸癌に対するファーストライン治療でベバシズマブを含むレジメンを用いた後に病勢進行した場合, セカンドライン治療で別の抗癌剤とベバシズマブを含むレジメンを使用すると, ベバシズマブを継続しない場合と比べて, 全生存期間 (OS), 無増悪生存期間 (PFS) を有意に延長できることが明らかとなった第Ⅲ相試験 (ML18147)<sup>8)</sup> である. これまでの化学療法剤では PD となれば投与を打ち切るべきとこ

ろ, 継続投与が生存期間の延長に寄与する場合もあるという意味で注目すべき結果であり, BBP (bevacizumab beyond progression/PD) と称されている.

#### ■抗 EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体 (セツキシマブ : Cmax, パニツムマブ : Pmax)

EGFR はレセプター型チロシンキナーゼであり, HER/ErbB ファミリーに属し HER1 または ErbB1 と呼ばれる. これに EGF, TGF-α などのリガンドが結合すると二量体を形成し, 細胞内チロシンキナーゼドメインの自己リン酸化が起これ, RAS/RAF/MAPK 経路を始めとする細胞増殖経路が活性化されるが, EGFR 抗体はこのリガンド結合を競合的に阻害し,

表2 セツキシマブ (Cmab) とパニツムマブ (Pmab) の比較

	セツキシマブ (Cmab)	パニツムマブ (Pmab)
抗体様式	キメラ抗体	完全ヒト化抗体
IgG サブクラス	IgG1	IgG2
投与スケジュール	毎週投与	2週間に1回投与
投与量	400 mg/m <sup>2</sup> (loading) 250 mg/m <sup>2</sup>	6 mg/kg
前投薬	必要	基本的に不要
KRAS status	Wild が望ましい	Wild のみ
3rd line 以降の単剤での奏効率 (KRAS wild only)	13% (CO.17 試験)	17% (20020408 試験)
皮膚障害 (>Grade 3)	88.6 (11.8%)	90 (14%)
低 Mg 血症 (>Grade 3)	5.8%	3%
EGFR との親和性	高い (Kd=10 <sup>-10</sup> M)	より高い (Kd=5×10 <sup>-11</sup> M)

EGFR のシグナル伝達を遮断する。その抗体には Cmab と Pmab がある (表 2)。その作用機序に基づけば、約 40% にみられる KRAS 変異 (ほとんどがコドン 12, 13 の点突然変異) を有する大腸癌の場合、上流で EGFR を阻害しても下流での変異蛋白が恒常的に活性化され増殖シグナルを出し続けるため、その阻害効果が得られないと考えられる。事実、複数の大規模臨床試験 (Cmab は CRYSTAL 試験, OPUS 試験, NCICCTG CO.17 試験, Pmab は PRIME 試験, 20020408 試験など) において KRAS 遺伝子変異を有する大腸癌では臨床効果が得られなかった。現在、KRAS 遺伝子変異検査 (コドン 12, 13) は保険承認されており、これらの抗体を投与する場合にはその検査を行い、KRAS status を確認して使用することが推奨されている。

#### ■抗 CTLA-4 抗体, 抗 PD-1 抗体の展望

癌細胞は免疫監視機構をすり抜けて生育する過程、すなわち免疫編集において様々な免疫抑制能を獲得している。したがって、キラー T 細胞 (CTL) による特異的免疫療法を成功させるためには、その抑制機構を解除する必要がある。最近、その作用を有する抗体が臨床効果を発揮して注目を集めている (図 2)。

CTL は誘導過程において樹状細胞 (DC) 上のクラス I 組織適合性抗原 (MHC-class I) と抗原を認識するが、その活性化には同時に B7-1 (CD80) と B7-2 (CD86) との結合を必要とする。T 細胞上の CD28 との結合が活性化シグナル、CTLA-4 との結合が抑制性

シグナルである。最近、悪性黒色腫に対して抗 CTLA-4 抗体 (イピリムマブ: ipilimumab) を投与することによって CTL 活性が増強し、抗腫瘍効果が得られたことが報告され<sup>9)</sup>、注目を集めている。さらに PD-1 受容体は活性化した T 細胞表面に表出するが、癌細胞上のリガンド PD-L1 や PD-L2 と結合することによって T 細胞活性が低下する。抗 PD-1 抗体はその抑制機構を阻害するために開発され、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎癌で効果が報告されている<sup>10)</sup>。これらの抗体は大腸癌の治療への応用が検討されており、今後その結果が大いに期待される。

## 大腸癌のペプチドワクチン療法

### ■標準療法抵抗性の再発大腸癌に対するペプチドワクチン+UFT/LV 療法

#### 1. オンコアンチゲン由来の 2 種ペプチド

中村祐輔教授 (シカゴ大学, 元東大医科研) らは cDNA マイクロアレイの手法を用いて網羅的遺伝子解析を行い、癌腫に特異的に高発現し、さらに細胞増殖に重要な役割を果たしていると考えられる遺伝子を多数同定した。それらからキラー T 細胞 (CTL) の標的となるような HLA クラス I、これも前項で述べたように日本人に多く存在する HLA-A2402 に結合しうるペプチドを探索し、新規がん抗原 (オンコアンチゲン) を同定した。大腸癌を例に挙げれば RNF43 (Ring finger protein 43), TOMM34 (34 kDa-translocase of the outer mitochondrial membrane) など

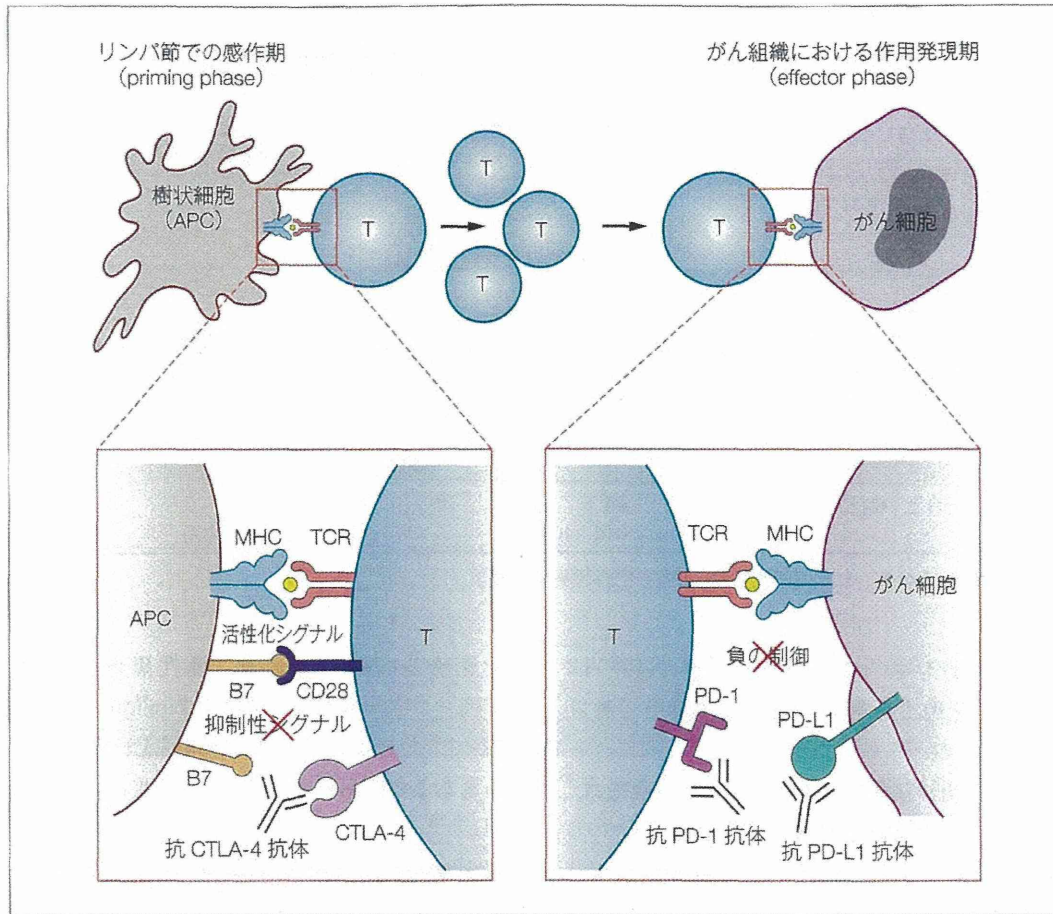


図2 抗腫瘍免疫療法におけるCTLA-4とPD-1シグナルの阻害効果

キラーT細胞(CTL)は癌細胞上のMHCと癌抗原をT細胞レセプター(TCR)で認識するが、このシグナル(1st signal)のみでなく補助分子のシグナル(2nd signal)でその活性が調節されている。CTLA-4抗体はCTL上のCTLA-4分子をブロックすることで抑制性シグナルを阻止してCTL活性シグナル増強に働く(感作期)。また、作用発現期では癌細胞上のPD-L1とCTL上のPD-1の結合(負の制御機構)をブロックすることで癌細胞の免疫逃避機構を打ち破り、結果的にCTL機能が発揮される。(Ribas A, 2012, 文献10より改変して引用)

あり、彼らの解析では大腸癌サンプルならびに大腸癌細胞株の約80~90%に発現がみられるが正常組織は精巣を除いてほとんど発現がないことが確認された。これらはがん免疫療法の理想的な抗原であり、誘導されたCTLは大腸癌細胞を特異的に傷害するが正常組織は傷害しない(精巣では抗原は発現するが、クラスI抗原の発現がないためCTLの攻撃は免れる)。われわれは彼らとの共同研究で標準療法抵抗性となった進行・再発大腸癌のうちHLA-A24陽性患者を対象にRNF43, TOMM34の2種類のペプチドと経口抗癌剤テガフル・ウラシル/ロイコボリン(UFT/LV)を併用するがんペプチド免疫化学療法を行った。施行された21例のうち、プロトコールの規定投与に達しなかった2例を除くとSD 16例、PD 3例であり、無増悪生存期間(PFS)の中央値は7.2か月、全生存期間

(OS)の中央値は24.4か月という結果であった。さらに興味深いのはこの21例のうち、RNF43, TOMM34のCTL誘導能との関連であった。すなわち、いずれの抗原に対してもCTLが誘導された群ではそうでなかった群に比べて生存期間が延長する傾向があり、特に双方にCTLが誘導された群はどちらか一方に誘導された群、あるいは全くCTLが誘導されなかった群と比較して有意に生存期間が延長していた<sup>11)</sup>(図3)。われわれの施設では2種類の大腸癌関連ペプチドワクチンを用いたが、裕ら(山口大)は同様に進行再発大腸癌患者に上記のRNF43, TOMM34に加えてKOC1, さらに腫瘍新生血管を傷害するために血管内皮細胞受容体(VEGFR1, VEGFR2)ペプチドを加えた5種類のペプチドカクテルとFOLFOXを併用する免疫化学療法を行ったところ、ワクチン8回投与時に3種類以

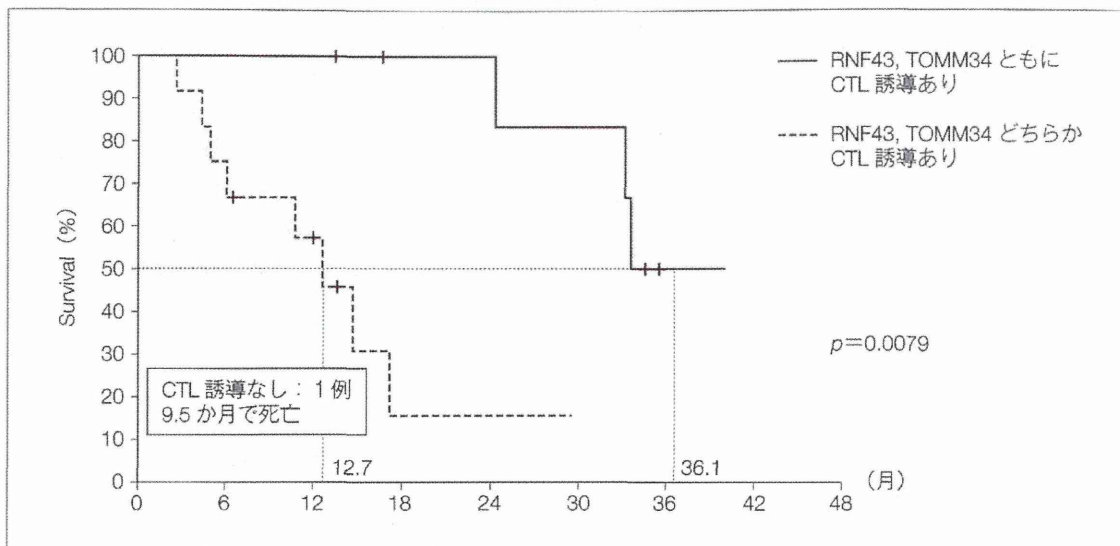


図3 ペプチドワクチンによる CTL 誘導能と生存期間の関連

上のペプチドに対して CTL 反応が得られた症例は、そうでなかった症例に比較して有意に長期生存が得られたと報告している<sup>12)</sup>。

## 2. 7種ペプチドカクテル (オンコアンチゲン由来ペプチド5種と VEGFR 由来ペプチド2種)

2種類のペプチドと UFT/LV による臨床試験では良好な生存期間が得られたとはいえ、RECIST 基準での CR, PR 例は認められなかった。そこで2011年11月より7種ペプチドカクテルと UFT/LV による第 I/II 相試験を実施した。これは山口大の5種ペプチド + FOLFOX 第 I 相試験、欧州の13種類のペプチドカクテル (IMA910) 第 II 相試験を参考にすれば多種カクテルで有害事象は増大することなく、より大きな臨床効果が期待できると判断したからである。実施された30例中 PR 3例, SD 15例 (うち OR 3例) が認められ, MST 10.8 か月という結果であった。これらは全例, FOLFOX, FOLFIRI (+分子標的薬) の標準療法に抵抗性となった他院からの紹介であり, それらのなかで肺, 肝転移巣の縮小 (PR) が得られたことは大きな成果と考えられた。その後のシリーズでは2012年5月より7種ペプチドワクチンのみの臨床試験を開始した。24例に実施された現在では PR 例はなく, MST 8.3 か月という結果であった。これらはいずれも単アームの臨床研究であるため, 比較はできないが UFT/LV 併用のほうが臨床効果が高いように思われた。また, 最近報告された CORRECT 試験<sup>13)</sup> は, これらと背景因子が類似した regorafenib (マルチキナーゼ阻害薬) 群とプラセボ群のランダム

化比較第 III 試験であるが, MST は regorafenib 群 6.4 か月, プラセボ群 5.0 か月であったことを考えても7種ペプチドカクテル (±UFT/LV) の成績は遜色ないものと考えられた。

## ■Stage III 大腸癌の術後アジュバント療法

ペプチドワクチンの作用機序や特徴を考えれば, 本来は術後アジュバントの再発予防の目的で用いるのが最適と考えられる。そこで現在 Stage III 大腸癌を対象に, 術後にペプチドワクチン + UFT/LV を投与するランダム化比較試験を開始している。HLA-key open という手法 (わが国では HLA-A24 が全人口の 60% を占めるため, 全例投与すれば 60% が適合例, 残り 40% が非適合となり, 理論的には 6:4 に自然に割り振られる) を用いて one arm で, primary endpoint は 3年無再発生存率である。これまで 32例 (IIIa 19例, IIIb 13例) に対して術後 6クール (30週) 投与した。現在, 再発例は 6例 (IIIa 2例, IIIb 4例) に認められているが HLA-key open が開示されていないため, HLA status は不明である。今後さらなる症例集積とともに観察を続けていくが feasibility study としては安全性, 実行性に問題なく, 今後は HLA-A24 症例を対象に大規模な pivotal study を計画している。

## おわりに

大腸癌の免疫療法についてその理論的背景を解説し



たのち、前半部ではすでに市販薬として使用されている抗体療法の実際を紹介した。抗体も当初は細胞増殖シグナルを阻止する分子標的薬としての利用が主体であったが、キラー T 細胞などのエフェクター細胞をより効率的に作用させる抗体が登場し、免疫療法としての側面が強くなってきた。それとともに実臨床でのこれら抗体の作用機序やがん免疫機構が化学療法学者にも広く理解されるようになってきたことは喜ばしい。

後半部のがんペプチドワクチン療法では、特にキラー T 細胞 (CTL) を誘導するためのショートペプチド (8~10 個のアミノ酸) やその多種カクテルを主体で紹介した。しかし一方では、HPV 抗原ロングペプチドワクチンで子宮頸癌の発症を予防できたという報告を始め、ロングペプチドを用いてヘルパー T 細胞、キラー T 細胞ともに誘導するほうが効果的と考える研究グループも存在する。Nishimura らは特に多くの癌腫に発現の高いがん抗原 (MAGE-A4 や Survivin) のヘルパーエピトープとキラーエピトープを結合させたロングペプチド (40 個程度のアミノ酸長)、H/K HELP (helper/killer hybrid epitope long peptide) による各種のがん治療を試みている<sup>14)</sup>。CTL の誘導に IL-2 産生など Th1 細胞のヘルプが必須であることは言うまでもないが、抗原特異的な Th1 細胞が癌局所でサイトカインを産生し、非特異的エフェクター細胞の活性化による抗腫瘍免疫が誘導されることもマウスの実験系では以前から証明されている。Th1 は MHC クラス II 拘束性であるため、ショートペプチドのクラス I 不適合 (A24 非合致) の患者でもこのワクチンが適合する可能性もある。われわれはこの見地から彼らとの共同研究で進行・再発大腸癌に対する H/K HELP の臨床研究も並行して実施している。このワクチンで Th1 反応が効率的に誘導できることは証明できており、近い将来、これらの成果も合わせて報告できるものと考えている。

## 文献

- 1) Jass J : Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* **39** : 585-589, 1986
- 2) Okuno K, Sugiura F, Itoh K, et al : Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer. *Curr Pharm Biotechnol* **13** : 1439-1445, 2012
- 3) Naito Y, Saito K, Shibata K, et al : CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* **58** : 3491-3494, 1998
- 4) Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, et al : The immune contexture in human tumors : impact on clinical outcome. *Nat Rev* **12** : 298-306, 2012
- 5) Galon J, Fridman, WH, Pages F : The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer : a novel perspective. *Cancer Res* **67** : 1883-1886, 2007
- 6) Pages F, Berger A, Matthieu C, et al : Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *New Engl J med* **353** : 2654-2666, 2005
- 7) Saeterdal I, Bjoheim J, Listerud K, et al : Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 13255-13260, 2001
- 8) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al : Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14** : 29-37, 2013
- 9) Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, et al : Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **363** : 711-723, 2010
- 10) Ribas A : Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* **366** : 2517-2519, 2012
- 11) Okuno K, Sugiura F, Hida J, et al : Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer. *Exp Ther Med* **2** : 73-79, 2011
- 12) Hazama S : Phase I and II clinical study of cancer vaccine consisting of 5 novel epitope peptides for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Ann Oncol* **23** : 460, 2012
- 13) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al : Regorafenib monotherapy for previously metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381** : 303-312, 2013
- 14) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, et al : First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci* **103** : 150-153, 2012

OKUNO Kiyotaka, et al

近畿大学医学部外科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

## Short Article

### 3. Oncoantigenを用いたがんワクチン療法の現状と課題

裕 彰一, 岡 正朗, 奥野清隆

Oncoantigenは腫瘍特異的なタンパク質であり、腫瘍の生存にかかわる免疫原性の高い腫瘍抗原である。Oncoantigenを用いたがんワクチン療法は多くの臨床試験により明らかな抗腫瘍効果をもつことが示された。一方、がん患者では抗腫瘍免疫が抑制されておりワクチン療法の効果を高めるには免疫抑制を制御する必要がある。抗がん剤には免疫抑制解除効果をもつものがあり、ワクチンとの併用効果が期待される。

## はじめに

がんワクチン療法は世界中で大いなる期待がもたれて開発研究が進んでいる。本邦では中村祐輔教授（現シカゴ大学外科・内科）らが探索・同定したオンコアンチゲン（oncoantigen）由来のエピトープペプチド（epitope peptide）を用い、各地でワクチン療法の共同臨床試験が行われている（Captivation Network）。この有望な結果を受け、現在企業などの治験が進行中である。本稿ではoncoantigenなどを用いたペプチド

ワクチン療法の現況ならびに今後の課題と展望について概説する。

#### 1 がんワクチン療法に用いるエピトープペプチド

##### 1) Oncoantigen由来エピトープペプチド

###### i) Oncoantigenの定義

がんペプチドワクチン療法を成功させるためには「効率のよいがん抗原」(oncoantigen)が重要である。Oncoantigenの定義として、①発現ががん細胞特異的

#### [キーワード&略語]

オンコアンチゲン (oncoantigen), エピトープペプチド (epitope peptide), Captivation Network, Treg, MDSC, 化学療法

DEPDC1 : DEP domain containing 1

IMP-3 : insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA-binding protein 3

KIF20A : kinesin family member 20A

LY6K : lymphocyte antigen 6 complex, locus K

MPHOSPH1 : M phase phosphoprotein 1

RNF43 : ring-finger protein 43

TOMM34 : translocase of outer mitochondrial membrane 34

TTK : TTK protein kinase

VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor (血管内皮増殖因子受容体)

#### Cancer vaccines with epitope peptides of oncoantigens

Shoichi Hazama<sup>1)</sup>/Masaaki Oka<sup>1)</sup>/Kiyotaka Okuno<sup>2)</sup>: Digestive Surgery and Surgical Oncology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine<sup>1)</sup>/Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine<sup>2)</sup> (山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学<sup>1)</sup>/近畿大学医学部外科学<sup>2)</sup>)

表 HLA-A\*24:02 拘束性エピトープペプチドが同定された oncoantigen と血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)

Oncoantigenの種類	発現しているがんの種類	文献
RNF43	大腸	1
TOMM34	大腸, 肝臓	2
URLC10 (LY6K)	肺, 食道, 膀胱, 胆管, 胃, 膵臓	3
TTK	肺, 食道, 膀胱, 胆管, 大腸, 膵臓	3
KOC1 (IMP-3)	肺, 食道, 胆管, 胃	3
MPHOSPH1	膀胱	4
DEPDC1	膀胱	5
KIF20A	膵臓	6
VEGFR1	すべての腫瘍	7
VEGFR2	すべての腫瘍	8

(がん・精巢抗原, がん胎児抗原) である, ②がん細胞の増殖に不可欠なタンパク質である, ③免疫原性が高く, がん細胞表面に多くの抗原が提示され, 抗原に反応するプリカーサーT細胞の数が多いこと, などがあげられる. 東京大学医科学研究所(当時)の中村祐輔教授らを中心にcDNAマイクロアレイ技術を駆使して精力的に探索が続けられ, 多くのoncoantigenが同定された(表).

ii) Oncoantigen 由来エピトープペプチドの同定

Oncoantigen由来のエピトープペプチドを探索する膨大な労力を払った研究により, RNF43 (ring-finger protein 43)<sup>1)</sup>, TOMM34 (translocase of outer mitochondrial membrane 34)<sup>2)</sup>, URLC10(LY6K: lymphocyte antigen 6 complex, locus K)<sup>3)</sup>, TTK (TTK protein kinase)<sup>3)</sup>, KOC1 [IMP-3: insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA-binding protein 3]<sup>3)</sup>, MPHOSPH1 (M phase phosphoprotein1)<sup>4)</sup>, DEPDC1 (DEP domain containing 1)<sup>5)</sup>, KIF20A (kinesin family member 20A)<sup>6)</sup> などのHLA-A\*24:02拘束性エピトープペプチド\*が同定された. それぞれ, 正常臓器での発現は精巢などに限定されており, 機能的にはがん細胞の増殖に必須のタンパク質で

ある.

2) VEGFR由来エピトープペプチド

がん抗原に対するペプチド療法最大の弱点は, 腫瘍抗原やHLAクラスIの発現低下で, がん免疫逃避機構として知られる. 抗原特異的CTL (cytotoxic T lymphocyte) が生体内に誘導されてもCTLががんを認識できない. その対策として考えられたのがVEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) に対する特異免疫の誘導である. VEGFRは腫瘍新生血管に高発現するためクラスIの低下はなく, CTLは腫瘍新生血管を攻撃してがんを兵糧攻めにする. 2種類の腫瘍新生血管関連抗原として, VEGFR1<sup>7)</sup>ならびにVEGFR2<sup>8)</sup>に対するエピトープペプチドも数多く同定されている.

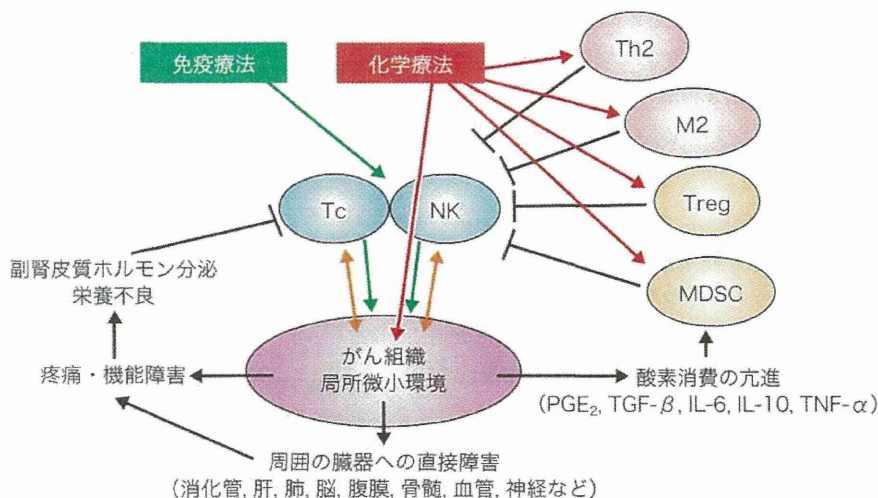
2 エピトープペプチドを用いた新規がんワクチン療法の臨床試験

1) 大腸がん

山口大学では3種類のoncoantigen (RNF43, TOMM34, KOC1) と2種類の血管新生因子 (VEGFR1, VEGFR2) をターゲットとしたHLA-A\*24:02拘束性エピトープペプチドの供与を受け, 他治療無効の切除不能大腸がんに対するペプチドワクチン療法第I相臨床試験を行った<sup>9)</sup>. その結果, 各ペプチドの推奨投与量は3.0 mgであり, 5種類のペプチドを混合投与してもCTL誘導能は十分保たれた. 延べ18例で腫瘍完全消失 (CR) を1例, 腫瘍制御効果 (SD) を6例に認めた. 全

※ エピトープペプチドとHLAクラスI

抗原提示細胞やがん細胞の表面にはHLAクラスIに結合したepitope peptide (8~10個のアミノ酸からなる) が提示されている. CTLはこれのがん抗原を認識して増殖・活性化し, がん細胞を認識して破壊する.



#### 図 がんによる宿主免疫抑制と対策

腫瘍による臓器障害や腫瘍産生因子による負の免疫誘導により、宿主の抗腫瘍免疫は抑制されている。さらに、がん局所微環境は免疫細胞の攻撃からがんを守るように構築されている。このため、免疫療法単独では著明な抗腫瘍効果を得ることが難しい。化学療法を併用することで直接的にがん組織を崩壊させるとともに、TregやMDSCなどの抑制性免疫を制御することが肝要である

生存期間の中央値 (MST) は11カ月であり、他治療無効大腸がんとしては良好な成績であった。

また近畿大学でも oncoantigen (RNF43, TOMM34) を用いた進行再発大腸がんに対するがんワクチン療法第1相臨床試験が行われた<sup>10)</sup>。本試験では大腸がん標準化学療法のうち、患者の抗腫瘍免疫を抑制することが少ないUFT + LV (UFT: Tegafur + uracil, LV: Leucovorin) をペプチドに併用した。その結果、著明な腫瘍縮小効果は認めなかったが、23例中16例がSDであった。また、MSTは24.4カ月ときわめて良好であった。現在、RNF43とTOMM34を用いた企業治験が行われており、ペプチドワクチンの薬価収載が待たれる。

#### 2) 膵がん

山上らは膵がんに対するペプチドワクチン療法を精力的に行っている。進行膵がんに対して標準療法であるgemcitabineとVEGFR2由来ペプチドを用いた第I相臨床試験<sup>11)</sup>で安全性を確認した後、転移性/切除不能膵がんに対する第II/III相臨床試験として治験<sup>12)</sup>を行った。その結果、ワクチンの効果を明らかに示唆する結果が得られている。現在、KIF20AとVEGFR1&2の3種類のペプチド併用ワクチン療法の治験が数多く行われており、山口大学でも切除不能膵がんに対する

一次治療としてgemcitabine + ワクチン療法第II相臨床試験を医師主導型臨床試験として進行中である。

#### 3) その他

誌面の都合で詳細を記せないが、食道がん、胃がん、膀胱がんなどに対してもCaptivation Networkで育まれたペプチドワクチン療法の臨床試験が展開され、明らかな臨床効果が示されている。

#### 3 ペプチドワクチン療法の今後の展開

がん患者では腫瘍因子により抗腫瘍免疫が抑制されている。一方、「抗がん剤を使用すると白血球が減少して免疫能が下がる」と思われがちだが、cyclophosphamideやgemcitabineなどは抗腫瘍免疫を増強する。この機序は制御性T細胞 (regulatory T cell: Treg)<sup>13)</sup>や骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell: MDSC)<sup>14)</sup>の発見により明快となった。TregやMDSCはがん患者で増加し、T細胞を強力に抑制してがん免疫逃避に関与する。一方、これらの細胞は化学療法で他の免疫細胞よりも減少しやすく<sup>15)</sup>、立ち上がりも遅い。したがって化学療法後はがんが傷つくと同時に抗腫瘍免疫が誘導されやすく、がんをたく最大チャンスのチャンスである(図)。FOLFOX療法は大

腸がん標準療法であり、同時にTregを低下させる<sup>15)</sup>。そこで山口大学では先に述べた5種類のペプチドをmFOLFOX6に併用した第II相臨床試験を施行しており、本試験の結果は2013年のASCO総会で報告した。

## おわりに

がんペプチドワクチン療法は確かに特異的な抗腫瘍免疫を誘導し、臨床効果も認められている。しかし単独での抗腫瘍効果は限定されており、免疫誘導を増強する薬剤や、免疫抑制を解除する薬剤を併用した複合免疫療法の開発が必要である。

## 文献

- 1) Uchida, N. et al. : Clin. Cancer Res., 10 : 8577-8586, 2004
- 2) Shimokawa, T. et al. : Int. J. Oncol., 29 : 381-386, 2006
- 3) Suda, T. et al. : Cancer Sci., 98 : 1803-1808, 2007
- 4) Kanehira, M. et al. : Cancer Res., 67 : 3276-3285, 2007
- 5) Kanehira, M. et al. : Oncogene, 26 : 6448-6455, 2007
- 6) Osawa, R. et al. : J. Biomed. Biotechnol., 2012 : 848042, 2012
- 7) Ishizaki, H. et al. : Clin. Cancer Res., 12 : 5841-5849, 2006
- 8) Wada, S. et al. : Cancer Res., 65 : 4939-4946, 2005
- 9) Hazama, S. et al. : J. Clin. Oncol., 29 : abstr 2510, 2011
- 10) Okuno, K. et al. : Exp. Ther. Med., 2 : 73-79, 2011
- 11) Miyazawa, M. et al. : Cancer Sci., 101 : 433-439, 2010
- 12) Yamaue, H. et al. : J. Clin. Oncol., 30 : abstr 223, 2012
- 13) Kan, S. et al. : Anticancer Res., 32 : 5363-5369, 2012
- 14) Frey, A. B. : J. Clin. Invest., 116 : 2587-2590, 2006
- 15) Maeda, K. et al. : Anticancer Res., 31 : 4569-4574, 2011

## <筆頭著者プロフィール>

碓 彰一：1986年、山口大学卒業、同大第2外科（現 消化器・腫瘍外科学）に入局し、消化器外科（特に大腸・肛門病）と腫瘍免疫を専攻。'90年、山口大学大学院修了（医学博士）。2007年4月より准教授。大腸・肛門疾患の鏡視下手術、大腸がん化学療法の個別化医療、大腸がんなどに対するがん免疫療法の臨床研究を行っており、次世代がん研究では免疫療法のバイオマーカーと免疫抑制因子を探索している。

## HCV 肝移植前後の抗ウイルス療法

武 富 紹 信\*

索引用語：HCV, 肝移植, インターフェロン, *IL28B*, 経口抗ウイルス薬

## 1 はじめに

近年、本邦でも肝移植は末期肝不全・肝硬変の治療法として定着し、その短期・長期成績も向上した。日本肝移植研究会の症例登録報告によれば、本邦での生体肝移植は着実に増加し、現在では年間400例以上、通算でも2010年末までに6,097例の生体肝移植が行われている<sup>1)</sup>。また、症例数の増加に伴い、適切な患者管理や周術期管理の向上が進み、その治療成績も安定してきており、生体肝移植6,097例のグラフト生存率は5年76.0%、10年70.6%と良好な成績が報告されている。

C型肝炎ウイルス(HCV)関連肝疾患は本邦のみならず世界でも、肝移植の適応疾患として最多である。しかし、HCVは肝移植後にほぼ全例でグラフト再感染し、免疫抑制下にあつて急激なウイルス増殖と、それに伴う急速な肝線維化を引き起こす。このためHCV陽性レシピエントの移植後生命予後、およびグラフト予後は、HCV陰性レシピエントのそれと比較し不良とされている。

本稿では肝移植症例に対するHCV抗ウイルス療法とその治療成績について現状を述べ、今後の課題について考察する。

## 2 本邦におけるHCVに対する肝移植の成績

日本肝移植研究会の症例登録報告によれば、2010年末までに施行された初回生体肝移植症例の中でHCVに対する肝移植は5,944例中1,201例(20.2%)であった。そのうちウイルス性肝炎などの肝細胞性疾患は1,066例中462例(43.3%)、肝細胞癌は1,225例中739例(60.3%)であり、おのおの最多の原因となっている。移植後の予後については、肝細胞性疾患の中でHCV群(n=462)の1, 3, 5, 10年累積生存率は77.9%, 71.9%, 68.0%, 59.0%であり、HBV群(n=236)の84.3%, 79.7%, 78.7%, 71.3%と比較して有意に低下している(図1a)。また、肝細胞癌の背景肝病変別の予後は、HCV群(n=739)の1, 3, 5, 10年累積生存率は83.7%, 72.2%, 67.0%, 59.7%であり、HBV群(n=375) 86.1%, 79.2%, 74.1%,

Akinobu TAKETOMI: Antiviral treatment for hepatitis C virus before and after liver transplantation

\*北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 I (第一外科) [〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目]

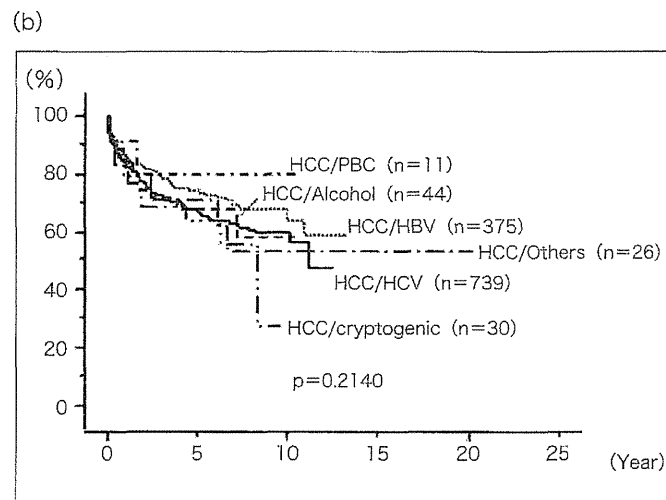
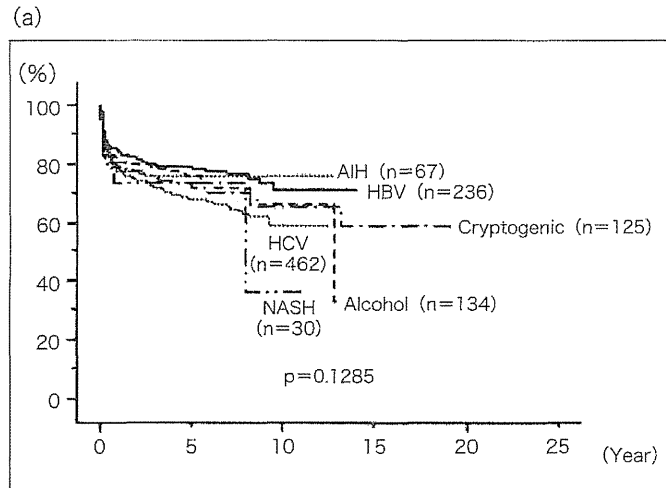


図1 本邦の生体肝移植における背景疾患別の累積生存率  
(a)肝細胞性疾患, (b)肝細胞癌(文献1より引用)

64.0%, アルコール群(n=44) 84.0%, 71.6%, 67.7%, 58.0%と比較すると, HCV群において低率となっている(図1b). これらの結果をふまえると, 肝移植全体の治療成績を向上させるためにも肝移植前後のHCVに対する抗ウイルス療法の成績向上が重要である.

### 3 肝移植前の抗ウイルス療法

C型肝炎に対する肝移植前後の抗ウイルス

療法の是非については, 現時点で一定の見解はない. 肝移植を考慮する時点ではほとんどの症例が非代償性肝硬変まで進行しており, それに伴い全身状態が悪化していることが多く, インターフェロン(IFN)＋リバビリン(RBV)を含めた抗ウイルス療法に耐えることができない場合が多い. しかし, 移植前にウイルスが検出感度以下になっているのが理想的ではあるので, 非代償性肝硬変ではあるが

肝機能を含めた全身状態が比較的安定しており、血球減少などの副作用に耐え得る症例に限定して抗ウイルス療法が行われる。

非代償性肝硬変に対してIFN+RBV併用療法を行うときfull-doseで治療を完遂することは難しく、いかに低用量で副作用を抑制しつつSVRもしくは血中HCV-RNA濃度を検出限界以下にすることができかが重要である。

Eversonは非代償性肝硬変124例に対するIFN+RBV併用療法の結果を報告している<sup>2)</sup>。これによれば治療終了時のHCV-RNA陰性化率は46% (124例中57例)であり、SVRは24% (30/124)であった。IFN+RBV併用療法に対する反応性を規定する因子としてはfull-doseの薬剤使用量とHCVゲノタイプ1b型以外であった。この124例中47例に肝移植施行されているが、肝移植時にHCV-RNA陰性であった15例中12例は移植後もHCV-RNA陰性が継続し、肝移植時にHCV-RNA陽性であった32例は移植後も全例HCV-RNA陽性であったと報告している。Fornsらは肝移植待機中の非代償性肝硬変30例にIFN+RBV併用療法を行い、9例(30%)にHCV-RNA陰性化を達成し、6例(20%)に移植後もHCV-RNA陰性が継続したと報告している<sup>3)</sup>。

非代償性肝硬変に対するIFN+RBV併用療法の副作用については、好中球減少50～60%、血小板減少30～50%、貧血30～60%、感染症4～13%など高頻度になることが報告されている<sup>2)</sup>。さらに、Carrionらは41例の肝移植待機中の患者にIFN+RBV併用療法を行い非治療群に比べSBPの発生が有意に高頻度であったことを報告している<sup>4)</sup>。

これらの報告から、移植前の抗ウイルス療法は対象を限定し、慎重に施行すべきと考えられる。特にHCVゲノタイプ1bが多い本邦においては、必要十分な薬剤投与に耐えうる

症例を限定し、移植を見据えて計画的に治療を進めることが重要である。

また、NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤の併用については、非代償性肝硬変症例に対する安全性や効果に対する知見が少ない。したがって、今後の非代償性肝硬変を対象とした臨床研究の成果を十分に検討したうえで肝移植待機患者に適応していくべきと考えられる。

#### 4 肝移植後の抗ウイルス療法

肝移植後のIFN+RBV併用療法を中心とする抗ウイルス療法は、予防的治療(pre-emptive therapy)と再感染治療の2つに分けられる。予防的治療は再感染が組織学的もしくは血清学的に確認される前、肝移植後速やか(1～3カ月以内)に抗ウイルス治療を行う方法である。この時期に行う利点としては、感染が成立する前に治療を行うことでウイルス排除の可能性を高めることができる。その一方、高用量の免疫抑制剤にさらされるため効果的なウイルス排除ができない可能性もある。また、血球減少などの副作用の頻度も高い。ChasalaniらはHCV-RNA陽性肝移植後レシピエントを対象に、肝移植後3週以内にIFN治療を開始する予防的治療の効果を無作為化抽出試験(RCT)にて検証した<sup>5)</sup>。IFN投与群54例(peg-IFN alpha-2a 180 μg/週、48週)において、非投与コントロール群と比較しHCV-RNAレベルの低下と組織学的改善効果は認められたものの、SVRは2例(8%)のみであったと報告している。Bzowejらは115例のレシピエントを対象にpeg-IFN+RBV予防投与群(peg-IFN alfa-2a 135 μg/週、4週→180 μg/週、44週)+リバビリン(400 mg/日でスタート、1,200 mg/日まで漸増; n=55)と観察群(n=60)に分けRCTを行っている<sup>6)</sup>。投与群のSVR達成率は22% (54例中12例)で



あり、観察群でHCV再発を確認したのちに治療を行った14例のSVR達成率21%と比して有意差を認めなかった。さらに移植1年後の全HCV再発率も予防的治療群62%に対し観察群65%と差を認めず、患者およびグラフ累積生存率も同等であった。また組織学的な急性拒絶反応の発生率にも2群間で有意差は認められなかった。これらのことから、peg-IFN+RBV併用療法の予防的投与を支持する積極的なエビデンスはないと考えられる。

一方、HCV再感染後の治療は組織学的に再発を確認した後で抗ウイルス療法を開始する方法であり、多くの臨床研究成果が報告されている。Belliらは組織学的に中等度HCV再発(Grade 4以上かつIshakスコア3まで)を確認した73例を無作為に観察群(n=36)とpeg-IFN+RBV群(n=37)の2群に分け検討した<sup>7)</sup>。治療群で15例(41%)がSVRを達成し、組織学的線維化進行の程度が減少していたと報告している。Xirouchakisらは肝移植後のHCV再発レシピエントに対するpeg-IFN+RBV治療効果のメタアナリシスを行い、SVR達成率はpeg-IFN+RBV投与群41%(29.6~77.7%)に対し、無治療もしくは低用量peg-IFN+RBV投与群9.2%(0~50%)とpeg-IFN+RBV投与群が高率にSVRを達成し得る(HR=0.316, 95% CI 0.185~0.448)とする結果を報告している<sup>8)</sup>。ただし、組織学的な線維化の程度には有意差は認めていない。これまでの諸家の報告でも肝移植後再発HCVに対するpeg-IFN+RBV併用療法のSVR達成率は30~40%前後であるとする報告が多く、通常の慢性C型肝炎に対する治療効果に比較すると低い。投与量、期間、治療時期の工夫やDAAなどの新規薬剤の使用を含め肝移植後の抗ウイルス療法の治療成績を高めていく必要がある。

さらに、肝移植症例における抗ウイルス療法の特徴とし注意すべき点は免疫抑制剤の併用である。RabieらはIFNをベースとした抗ウイルス療法に与えるカルシニューリン阻害剤の影響についてメタアナリシスを行い検討している<sup>9)</sup>。SVRはシクロスポリン群42%(395/945例)に対しタクロリムス群35%(471/1,364例)であり、シクロスポリンのほうがタクロリムスに比較してIFN治療効果に与える影響は少ないとする結果を報告している(RR=1.18, 95% CI=1.00~1.39)。

## 5 肝移植症例における抗ウイルス療法と遺伝子多型

2001年にヒト全ゲノムの配列が決定され、その後の急速な技術革新により、一度に50~100万カ所のSNPが高い精度でタイピング可能となり、さまざまな疾患感受性遺伝子座位が同定されてきた。C型肝炎に関してIL28B遺伝子周辺のSNPがIFN治療効果と強く相関することが報告され、新たな治療戦略の指標として注目されている。本邦ではIL28B遺伝子近傍に位置するrs8099917(T: major allele, G: minor allele)の多型が、慢性C型肝炎に対するpeg-IFN+RBV併用療法の治療効果と極めて効率に相関することが明らかとなり、現在ではIL28B遺伝子多型解析は保険収載され、peg-IFN+RBV併用療法の治療効果予測因子として臨床応用されている。

肝移植症例を考えた場合、レシピエントとドナーが異なるIL28B遺伝子多型を持つ組み合わせで移植される可能性もあり、そのような場合のインターフェロン感受性については全く未知であった。われわれはC型肝炎レシピエントに対する生体肝移植におけるIL28B遺伝子多型解析の臨床的意義について報告した<sup>10)</sup>。レシピエント、ドナー両者が

表1 レシピエントおよびドナーの *IL28B* 遺伝子多型と肝移植後 peg-IFN+RBV 併用療法効果

Author	SNP	good (r) good (d)	good (r) poor (d)	poor (r) good (d)	poor (r) poor (d)	文献
Fukuhara T	rs8099917	67% (n=27)	17% (n=6)	20% (n=5)	17% (n=6)	10
Charlton MR	rs12979860	86% (n=7)	42% (n=12)	50% (n=22)	16% (n=10)	11
Lange CM	rs12979860	a strong association of the d- <i>IL28B</i> genotype with SVR (p = 0.008 for CC vs. CT/TT)				12
Eurich D	rs8099917	G-allele was significantly less frequent among SVR recipients, and the genotype GG was not present at all.				13
Coto-Llerena M	rs12979860	83% (n=12)	20% (n=5)	25% (n=36)	30% (n=43)	14
	rs8099917	56% (n=27)	33% (n=9)	27% (n=37)	20% (n=20)	
Kawaoka T	rs8099917	82% (n=11)		33% (n=9)		15

good : good response variant (TT in rs8099917 or CC in rs12979860) , poor : poor response variant (GG or TG in rs8099917 or TT or TC in rs12979860) , r : recipient, d : donor.

major allele であれば VR 率 80% , SVR 率 57% と高い奏効率が得られるが、いずれか一方が minor allele 保有者であると、VR 率 40% , SVR 率 20% と、両者が minor allele 保有者であった場合の VR 率 46% , SVR 率 20% と同程度まで著明に奏効率は低下することが明らかとなり、肝移植後の peg-IFN+RBV 併用治療にはレシピエントのみならずドナーの遺伝子多型も影響する可能性が示唆された。その後、肝移植症例における *IL28B* 遺伝子多型の意義についてはさまざまな追試がなされ、レシピエント、ドナー両者が major allele の場合のみ高い奏効率が得られることが明らかとなっている(表1)。

図2はレシピエントおよびドナーの *IL28B* 遺伝子多型の組み合わせによる peg-IFN+RBV 治療後の血中 HCV-RNA 濃度の変化を示している。レシピエント、ドナーともに

major allele であればほとんどの症例で速やかに HCV-RNA が減少しているのがわかる。ただし、ドナー・レシピエントともに major allele であっても HCV-RNA 量にほとんど変化のない症例もあり、*IL28B* 遺伝子多型のみで治療効果が規定されているのではない。今後、*IL28B* 遺伝子多型に依存しない治療効果への影響について検討していきたい。

## 6 肝移植前後の抗ウイルス療法としてのDAAの可能性

最近 NS3-4A プロテアーゼ阻害剤の併用により慢性C型肝炎に対する IFN 治療効果が劇的に改善している<sup>10)</sup>。しかし、免疫抑制剤の一つであるカルシニューリン阻害剤と代謝酵素が同一であるため肝移植症例に対する使用は注意を要する。Gargらは健常人を対象とした第I相試験において Telaprevir (TVR)

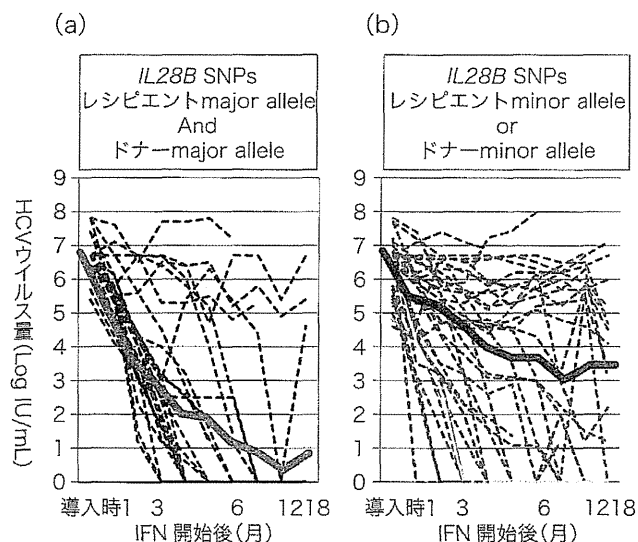


図2 肝移植後peg-IFN+RBV併用療法後の血中HCV-RNA濃度の変化～レシピエントおよびドナーの*IL28B*遺伝子多型の組み合わせによる治療効果への影響

(a) レシピエント rs8099917 T/T (major allele)かつドナー rs8099917 T/T (major allele)の組み合わせ, (b) レシピエント rs8099917 T/GもしくはG/G (minor allele)とドナー rs8099917 T/GもしくはG/G (minor allele)の組み合わせ.

併用時のカルシニューリン阻害剤の血中濃度を測定した<sup>17)</sup>. その結果, シクロスポリンは4.6倍, タクロリムスは実に70倍にも血中濃度が増加することが明らかとなり, 免疫抑制剤使用時のNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤併用について注意を喚起している. その後, Wernerらは入院管理のもとカルシニューリン阻害剤を減量し, 嚴重にその血中濃度をモニターしながらpeg-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法を行うことに成功し, peg-IFN+RBV無効症例9例中8例において12週終了時点でのHCV-RNA陰性化を確認している<sup>18)</sup>. また, Coilly AらはF2以上の線維化を確認した肝移植レシピエント37例(初回治療18例, 再燃5例, 無効14例)に対しNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法を行いその治療効果を報告している<sup>19)</sup>. 治療終了後HCV-RNA

陰性化率はBoceprevir (BOC)群72%, TVR群40%であり, SVRはBOC群71%, TVR群20%であった. 副作用として27%に感染症が発症し, 3例(8%)が死亡している. サイクロスポリン投与量はBOC群で1.8分の1, TVR群で3.4分の1に, タクロリムス投与量はBOC群で5.2分の1, TVR群で23.8分の1に減量されていた. NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法は, 肝移植後のC型肝炎再発難治例に対する非常に有効な治療と期待されるが, 移植後管理に精通した肝臓内科医のもとで免疫抑制剤の管理も含め厳重に行う必要がある. また, 今後さまざまな種類のDAAが使用可能となり, より副作用の少ないDAAのみでの肝移植前後の治療法の開発が期待される.

## 7 おわりに

C型肝炎を背景とする肝疾患は本邦のみならず世界的にも肝移植対象疾患の中で多くを占める疾患である。本論文で述べたようにC型肝炎の移植後再発を制御することは肝移植成績の向上につながるため、肝移植医療において克服すべき早急な課題の一つである。NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤をはじめとした新しいDAAが登場しつつあるが、これらの治療薬を肝移植医療の現場でいかに使いこなし、HCV再発に対する治療成績を向上させることができるか、今後の展開に期待したい。

### 文 献

- 1) 猪股裕紀洋(日本肝移植研究会), 梅下浩司, 上本伸二: 肝移植症例登録報告. 移植46: 524-536, 2011
- 2) Everson GT: Treatment of hepatitis C in the patient with decompensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 3: S106-112, 2005
- 3) Fornis X, García-Retortillo M, Serrano T et al: Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 39: 389-396, 2003
- 4) Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G et al: Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. J Hepatol 50: 719-728, 2009
- 5) Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P et al: Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. Hepatology 41: 289-298, 2005
- 6) Bzowej N, Nelson DR, Terrault NA et al: PHOENIX: A randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a plus ribavirin as a prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus. Liver Transpl 17: 528-538, 2011
- 7) Belli LS, Volpes R, Graziadei I et al: Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. Dig Liver Dis 44: 603-609, 2012
- 8) Kirouchakis E, Triantos C, Manousou P et al: Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. J Viral Hepat 15: 699-709, 2008
- 9) Rabie R, Mumtaz K, Renner EL: Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 19: 36-48, 2013
- 10) Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T et al: Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. Gastroenterology 139: 1577-1585, 2010
- 11) Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ et al: Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. Hepatology 53: 317-324, 2011
- 12) Lange CM, Moradpour D, Doehring A et al: Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. J Hepatol 55: 322-327, 2011
- 13) Eurich D, Boas-Knoop S, Ruehl M et al: Relationship between the interleukin-28b gene polymorphism and the histological severity of hepatitis C virus-induced graft inflammation and the response to antiviral therapy after liver transplantation. Liver Transpl 17: 289-298, 2011
- 14) Coto-Llerena M, Pérez-Del-Pulgar S, Crespo G et al: Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation. Am J Transplant 11: 1051-1057, 2011
- 15) Kawaoka T, Takahashi S, Takaki S et al: Interleukin-28B single nucleotide polymorphism of donors and recipients can predict viral response to pegylated interferon/ribavirin therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol 27: 1467-1472, 2012
- 16) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 364: 2405-2416, 2011
- 17) Garg V, van Heeswijk R, Lee JE et al: Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine