

- nucleoside analogues in the treatment of lymphoproliferative diseases. *Molecules* 2009;14:1183–226.
23. Zhenchuk A, Lotfi K, Juliusson G, et al. Mechanisms of anti-cancer action and pharmacology of clofarabine. *Biochem Pharmacol* 2009;78:1351–9.
24. Nishioka C, Ikezoe T, Togitani K, et al. Fludarabine induces growth arrest and apoptosis of cytokine- or alloantigen-stimulated peripheral blood mononuclear cells, and decreases production of Th1 cytokines via inhibition of nuclear factor kappaB. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:303–9.
25. Von Hoff DD, Green S, Alberts DS, et al. Phase II study of fludarabine phosphate (NSC-312887) in patients with advanced endometrial cancer. A Southwest Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 1991;14:193–4.
26. Faria JR, Yamamoto M, Faria RM, et al. Fludarabine induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia—the role of P53, Bcl-2, Bax, Mcl-1, and Bag-1 proteins. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:327–33.
27. Porter AG, Janicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ* 1999;6:99–104.
28. Baran Y, Oztekin C, Bassoy EY. Combination of fludarabine and imatinib induces apoptosis synergistically through loss of mitochondrial membrane potential and increases in caspase-3 enzyme activity in human K562 chronic myeloid leukemia cells. *Cancer Invest* 2010;28:623–8.

はまにししんぞう
濱西潤三(京都大学大学院医学研究科器官外科学講座婦人科学産科学)

「卵巣癌の腫瘍局所における包括的な免疫環境の解析と治療応用への基礎的研究」

(2010~2011年度 文部科学省科学研究費補助金採択研究)

がん研究に出会うまで

私は1999年に当教室に入局し、大学での2年間の研修後、関連病院で3年間臨床を学びました。初診から最後には死亡に至る婦人科癌を経験するたびに、「何かほかの治療は？ もっとほかにはできないことはないのだろうか？」と、学会や地方部会に出向いていました。そんなある日、藤井信吾教授(現名誉教授)から大学院での研究の誘いがあり迷うことなく受験をしました。入学後の最初のテーマは万代昌紀講師(現近畿大学教授)指導下での卵巣癌の新規治療開発でした。

卵巣癌とがん免疫？

進行・再発卵巣癌は、非常に予後不良であるため、新たな治療戦略が求められています。その候補の1つに以前から免疫療法があげられています。あまり注目はされていませんでした。そこでまず私たちは、卵巣癌における腫瘍局所の免疫状態を解明し、免疫治療への糸口を見つけようということになりました。そのきっかけは普段からみている病理組織と、本学免疫ゲノム医学研究室(本庶佑教授)との共同研究でした。術後病理所見で「炎症(免疫)細胞浸潤を伴う卵巣癌組織が…」とのコメントを見かけると、「腫瘍の中の免疫細胞はなぜ腫瘍細胞を排除しないのだろうか？」という疑問ができました。一般に、生体内では遺伝子変異などにより、1日に何千ものがん細胞が発生しても免疫系に排除される、いわゆる「免疫監視」が働いています。近年、ある種のがん細胞が、免疫抑

制物質を発現したり放出することで、この免疫監視から攻撃を受けない「がん免疫逃避システム」を備えていることが明らかになり、このシステムを打破するような新しい免疫療法の開発が非常に注目されています。その1つが本学旧医化学研(現免疫ゲノム医学)教室で発見された免疫抑制性補助シグナル分子PD-1(programmed cell death-1)とそのリガンドPD-L1シグナルでした。私が大学院に入った2005年に、この研究室から当教室への共同研究の呼びかけから、卵巣癌でのPD-L1発現と腫瘍内に浸潤した免疫細胞の解析が始まりました。

卵巣癌におけるPD-L1発現と腫瘍内浸潤免疫細胞

まず当科で手術した卵巣癌患者の腫瘍組織を用いて、腫瘍局所における免疫状態の指標として大腸がんや肺がんでも報告のあるキラーT細胞の浸潤度と、病理学的因子や予後との関係を調べた結果、腫瘍内にキラー細胞の浸潤が多いほど患者予後が極めてよいことがわかりました。一方、卵巣癌におけるPD-L1高発現は、多変量解析にて独立予後不良因子であることがわかりました。また大変興味深いことに、卵巣癌のPD-L1発現は、キラーT細胞浸潤度とは逆相関したことから、少なくとも卵巣癌のPD-L1発現によって、腫瘍内にキラーT細胞が浸潤できない症例が数多くあることが示唆されました。この結果を2007年に米国科学アカデミー紀要(PNAS 2007; 104: 3360)に報告したのち、さらに本学トランスレーショナルリサーチ施設(採策医療センター)の支援を受け、卵巣癌に対

するPD-1シグナル阻害剤を用いた臨床応用への橋渡しへと広がり、当科小西郁生教授の下、2011年より新規免疫療法として医師主導治験を開始しています。

卵巣癌における包括的な局所免疫の解析

腫瘍のPD-L1発現とキラー細胞浸潤度との逆相関が比較的緩やかであったことから、他の免疫抑制因子の存在が推察されました。そこで次に、キラーT細胞のほかに、初期免疫のナチュラルキラー細胞や樹状細胞、獲得免疫のヘルパーT細胞、制御性T細胞、PD-1陽性細胞の腫瘍内浸潤度を評価し、さらに腫瘍による免疫抑制因子としてPD-L1とそのアイソタイプPD-L2、シクロオキシゲナーゼCOX1とCOX2、形質転換増殖因子TGF- β 1の発現を調べて、定量化したこれら11因子がどのように相互に作用し、どのような腫瘍局所の免疫環境をもたらしているのかを、網羅的遺伝子解析に用いる階層的クラスタリングという手法を行った結果、免疫細胞浸潤や免疫因子の発現のパターンが似かよった症例を4つの群(クラスター)に分類できることがわかりました。

この解析によると、各種免疫細胞が多く集まるが、腫瘍の免疫抑制因子発現が最も低いクラスター1と、免疫細胞浸潤が少なく、腫瘍における免疫抑制因子が高発現しているクラスター2, 3, 4に大きく分けられました。さらに、クラスター2は腫瘍のCOX1高発現、クラスター3では腫瘍のPD-L2高発現、クラスター4では腫瘍のPD-L1, TGF β 1, COX2が比較的高発現していることがわかりました。また4つのクラスターと進行期や組織型などの病理組織学的因子

との間に相関性はないにもかかわらず、クラスター1の症例は、他のどのクラスターよりも予後がよいことがわかりました。

今回の免疫細胞浸潤や免疫抑制因子を用いた包括的解析により、卵巣癌患者の腫瘍局所における免疫状態は、腫瘍が発現する複数の免疫抑制因子により規定されている可能性が示唆されました(Clin Immunol 2011; 141: 338)。今後さらに、抗がん剤や免疫療法の開始前後の免疫状態を解析することによって、治療対象の個別化や効果予測への有用な指標になるのではないかと考えています。また、この結果は、前年に、マウス卵巣癌モデルにおいて卵巣癌局所に免疫細胞を誘導する特殊な実験系において、局所免疫が誘導されていると腫瘍抑制や生存期間延長につながることを報告(Stem Cells 2010; 28: 164)しており、実際のヒトの卵巣癌組織でこれを裏づける結果となりました。

この研究を通して

ここ数年、がん免疫療法、特に免疫逃避を標的にした治療については、世界的にその関心の高さや、期待の大きさがうかがえます(Pardoll, Nat Rev Cancer 2012; 12: 252)。これは卵巣癌についても例外でないのですが(Kandalaf et al: JCO 2011; 29: 925)、わが国の婦人科腫瘍領域においてはまだ一般的な議論にはなっていません。本研究をはじめ、今後さらなる卵巣癌の免疫に関する病態解明により、がん免疫という視点から既存の治療に代わるあるいは補完するような新しい治療法の開発を求めて研究を続けていきたいと思っています。最後にこれらの研究を指導していただいている当教室の先生方や、腫瘍研究室の皆様にご挨拶申し上げます。

● 編集主幹より ●

今回紹介した若手研究者はともに自身の研究成果が実際の臨床応用にまで到達している点ですばらしい。研究開始の動機も多忙な臨床実務の経験の中から自ら見出し、紆余曲折を経ながらも癌治療に役立たせることを目標としている点でも共通している。トランスレーショナルリサーチが提唱されて久しいが、臨床経験を有する若手研究者の研究成果が臨床研究のシーズとなるものは必ずしも多いとはいえない。しかし、わが国でも基礎から臨床への流れが着実に実践されつつあることを感じさせる。(青木大輔)



**11日間
マスター** 輸液処方の実践に活かす
水・電解質・酸塩基平衡の基本

札幌北クリニック 大平整爾 日鋼記念病院腎センター 伊丹儀友 編集

●B5判・188頁・定価2,940円(本体2,800円)税5% ISBN978-4-7878-1714-3

●研修医・若手医師が困る『体液異常への対応』と『輸液処方』に役立つ!

本書の特徴:①体液の基礎から、体液異常の鑑別診断、治療まで解説、②体液異常ごとのフローチャートで鑑別の手順がわかる、③学習内容ごとに症例解説・演習問題があり、理解を深められる。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

(10.09)

特集

がん免疫療法の最前線

7. 再発・進行卵巣癌に対する抗PD-1抗体を用いた免疫療法

濱西潤三^{*1} 万代昌紀^{*2} 安彦郁^{*1} 松村謙臣^{*1} 小西郁生^{*1}

^{*1}京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学

^{*2}近畿大学医学部産科婦人科

要旨

腫瘍免疫学の進歩により、がん細胞が宿主免疫から逃避するメカニズム「がん免疫逃避機構」が提唱され、本機構を標的とする治療開発が世界中で注目されており、その代表がPD-1/PD-1 リガンド経路である。本テーマでは、PD-1/PD-1 リガンド経路について概説するとともに、これまで当科で行ってきた卵巣癌における本経路の基礎的検討から、抗PD-1抗体を用いた医師主導治験の実現までの道程、ならびに抗PD-1抗体治療の展望と課題について述べる。

KeyWords がん免疫逃避機構, PD-1, PD-L1

卵巣癌

卵巣癌は、婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良の疾患であり、その罹患率および死亡率ともに増加傾向にある。進行卵巣癌に対して、手術療法や化学療法含めた集学的治療を行っても、これらの半数以上は再発し、長期予後はいまだに改善されていない。そのため化学療法に代わるあるいは補完するような新しい治療戦略が求められており、その一つが免疫療法である。近年、腫瘍免疫学において「がん免疫逃避機構」の存在が示され、この機構を克服するような新たな治療開発が進められている。

がん免疫逃避機構

2002年Dunnらは、がん細胞が様々な方法で免疫細胞からの攻撃を逃れているという「がん免疫逃避機構」を提唱した¹⁾。その後、数多くの検証により、①腫瘍抗原・HLA発現の消失、②免疫抑制因子の発現や分泌(IL-6, IL-10, TGF- β , IDO, シクロオキシゲナーゼ[COX], PD-1リガンド[後述]等)および、③免疫抑制性細胞の誘導(制御性T細胞や骨髄由来免疫抑制性細胞)などがかわっていることが示され、本学説は広く支持されている²⁾(図1)。近年、この中でも特に免疫抑制にかかわるPD-1(programmed cell death-1)/PD-1リガンド経路が注目されている。

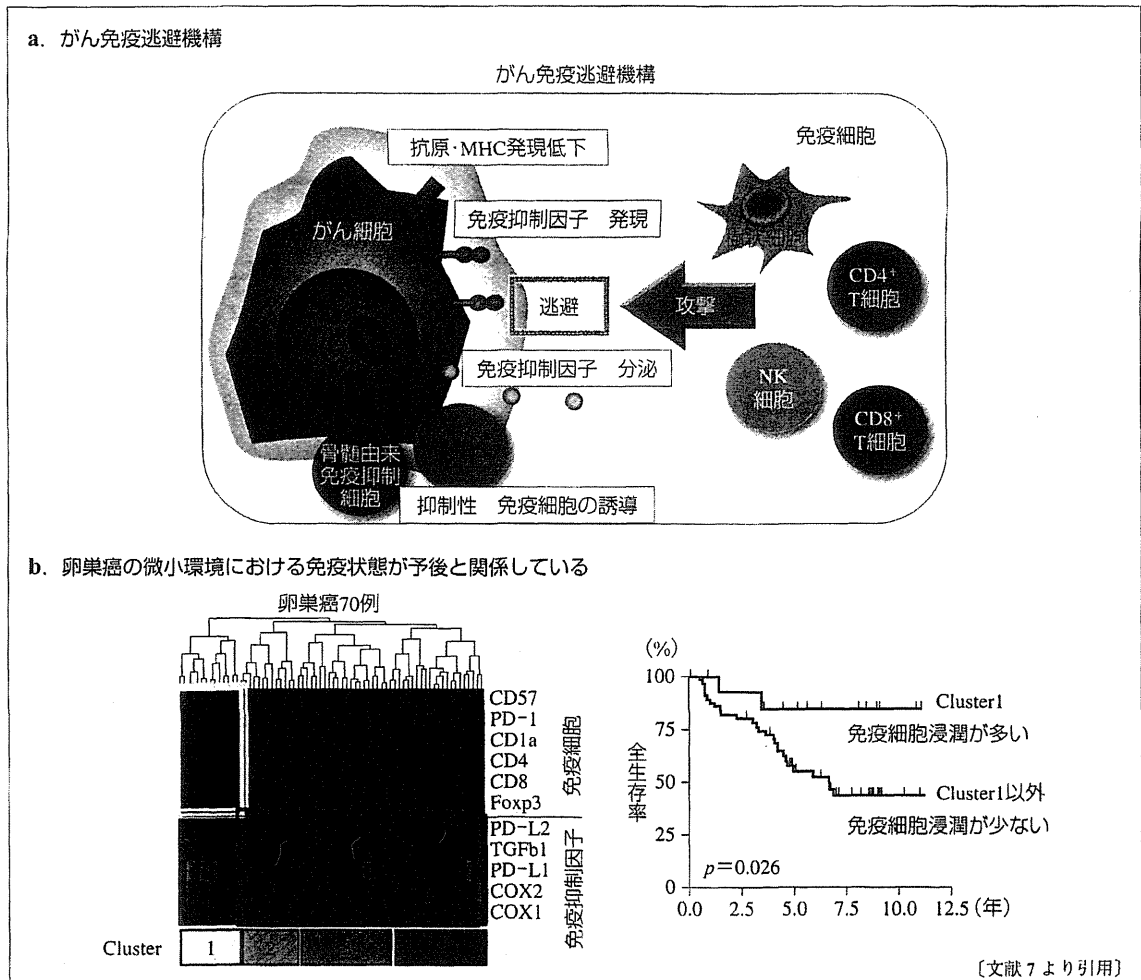


図1 卵巣癌におけるがん免疫逃避機構

PD-1/PD-1 リガンド経路

PD-1 (CD279) は、CD28 ファミリーに属する免疫抑制性副シグナル受容体であり、1992年に京都大学旧医化学研(現免疫ゲノム医学)の石田らによって分離同定された³⁾。PD-1は、活性化したT細胞、B細胞および骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合により抗原特異的にT細胞活性を抑制することから、自己に対する末梢性免疫寛容を誘導する代表的な分子であるとともに、免疫反応後の疲弊したT細胞のマーカー分子とされている。

PD-1のリガンドには、免疫副シグナルB7

ファミリーに属するPD-L1 (CD274, B7-H1)とPD-L2 (CD273, B7-H2)があり、PD-L2は樹状細胞にのみ発現しているが、PD-L1は樹状細胞ほか血管や心筋、肺、胎盤などに幅広く発現している。PD-1/PD-1リガンド経路は、自己への不適切な免疫反応や過剰な炎症反応を制御する「免疫チェックポイント」ともよばれ、もう一つの免疫副シグナルCD28/CTLA4経路とともに免疫学的なホメオスタシスにかかわる重要な役割を果たしている。

一方、腎癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、膵臓癌、食道癌など数多くのがん細胞がPD-L1を高発現しており、術後の予後不良とかかわっているものが多いことが報告されている(表1)⁴⁾。

表1 がん細胞のPD-L1発現と臨床経過の関係

	PD-L1陽性例/全例(%)	特徴	治験
胃癌	45/105(43%)	予後不良、腫瘍径と相関	pI
大腸癌	16/25(64%)	影響しない	pI
食道癌	18/41(44%)	予後不良	
膵臓癌	20/51(39%)	予後不良	pI
腎癌	130/196(66%)	予後不良	pIII
尿路上皮癌	142/268(53%)	予後不良、stageと相関	
非小細胞肺癌	86/87(98%)	T細胞浸潤を抑制	pIII
乳癌	24/56(43%)	予後不良、腫瘍径・stage・HER2と相関	pI
グリオーマ	10/10(100%)	T細胞浸潤を抑制、PTEN-	
甲状腺癌	28/34(82%)	予後不良	pI
メラノーマ	56/81(61.7%)	予後不良、T細胞機能抑制	pIII
子宮頸癌	22/115(29%)	PD-L1発現がT細胞機能抑制	
卵巣癌	55/70(78%)	予後不良・CD8T浸潤と逆相関	(pII 京大)
白血病	17/30(57%)	T細胞活性に影響しない	pI
T細胞リンパ腫	7/11(63%)	影響しない	
多発性骨髄腫	82/82(100%)	T細胞機能抑制	pI

〔文献4より引用・一部改変〕

1992年に岩井らは、PD-L1発現陰性のマウス腫瘍細胞株(P815細胞)は、CD8⁺T細胞によって攻撃を受けるが、P815細胞にPD-L1を強制発現させるとCD8⁺T細胞から攻撃を受けず、さらにマウスへの接種実験にてPD-1/PD-L1経路を阻害すると、腫瘍増殖が抑制することを示した⁵⁾。その後様々ながん種における同様の追試から、PD-1/PD-1リガンド経路はがん免疫逃避機構の重要な因子であり、同経路を標的とした抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体などの分子標的薬が、新たながん治療薬の候補として期待されるようになった。

このような背景から、当科での卵巣癌におけるがん免疫逃避機構の解明の中で、本学大学院免疫ゲノム医学(本庶 佑教授)および免疫細胞生物学(湊長 博教授)との共同研究を通じて、卵巣癌におけるPD-L1、PD-L2発現の臨床的意義を検討し、診断や治療に向けた臨床応用を目指す研究が始まった。

卵巣癌におけるがん免疫逃避機構—PD-L1の発現と予後との相関

これまでに当科にて初回治療を行った卵巣癌患者70例の摘出標本を用いた臨床研究において、卵巣癌のがん微小環境における免疫抑制因子(TGF- β , COX1, COX2, PD-L1, PD-L2)の発現と免疫細胞(CD4⁺T細胞, CD8⁺T細胞, 樹状細胞, NK細胞, 制御性T細胞, PD-1⁺細胞)の浸潤との関係を解析した。その結果、免疫抑制因子発現が強く免疫細胞浸潤が少ない群(がん免疫逃避優位)と、免疫抑制因子発現が低く免疫細胞浸潤が多い群(がん免疫優位)に大別でき、前者は後者に比して有意に予後不良であった($p=0.041$)。すなわち、卵巣癌はその局所の免疫状態により臨床経過が規定されている可能性が示唆された。さらに免疫抑制因子の中で特に、PD-1リガンドであるPD-L1の腫瘍での発現が強陽性であった48例(69%)は、全生存率お

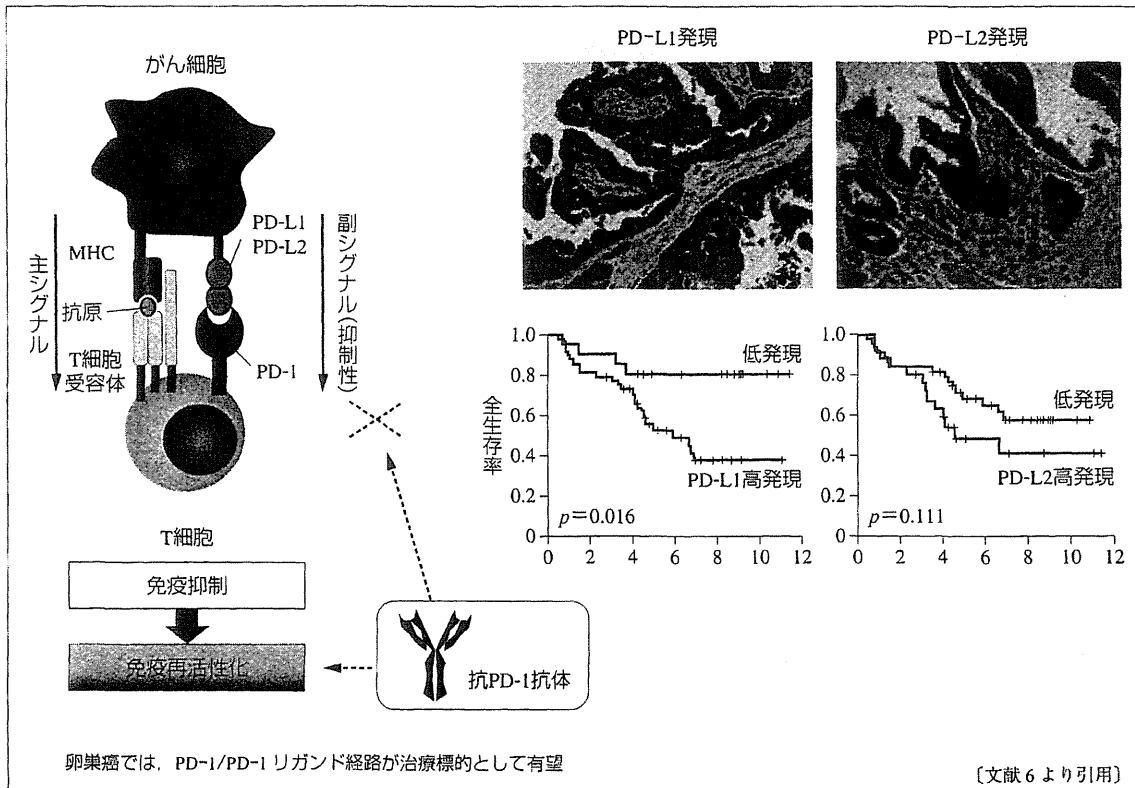


図2 卵巣癌とPD-1リガンド(PD-L1, PD-L2)発現と予後の相関

よび無病生存率において有意に予後不良であり ($p=0.016$, $p=0.038$), さらに免疫抑制因子の中で唯一, 独立予後不良因子であった(図1, 図2). またPD-L1発現は, がん微小環境での免疫状態の指標とされる $CD8^+$ T細胞の腫瘍内浸潤度と逆相関することがわかった⁶⁾⁷⁾. すなわち, 卵巣癌は, PD-1/PD-1リガンド経路を介して宿主免疫から逃避する能力を獲得し, その結果患者の予後不良に繋がる可能性があるとともに, 本経路は, 卵巣癌のがん免疫逃避機構において中心的な役割をもっていることが示唆された. そのため, 本経路を阻害する抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体などの分子標的治療は, 卵巣癌に対する新しい治療戦略として有望であると考え, 臨床応用に向けた準備を始めることとなった.

抗PD-1抗体を用いた 医師主導治験

上記の臨床研究の成果から, 当科にて医師主導治験を行うために, 2008年より当院探索医療センター(現 臨床研究総合センター)の支援および本学免疫ゲノム医学の協力のもと, 先端医療開発特区(スーパー特区)課題に応募し採択されたのち, 2011年に医薬品医療機器総合機構への事前相談・対面助言を経て治験届を提出し, 同年9月より「プラチナ抵抗性再発・進行卵巣癌に対する抗PD-1抗体を用いた免疫療法に関する第II相試験」を医師主導治験として, 治験登録を開始した.

本治験はプラチナ抵抗性と判断された再発・進行上皮性卵巣癌(卵管癌, 腹膜癌を含む)を対象とした, 完全にヒト型に組み換えたIgG4サブクラスの抗PD-1抗体(ONO-4538/BMS-

表2 PD-1/PD-1 リガンド経路阻害薬の開発状況

化合物名	会社	化合物種	標的	対象がん種	phase
BMS-936558/ ONO-4538 (nivolumab)	BMS/ONO	完全ヒト型抗体 IgG4	PD-1	メラノーマ、腎癌、非小細胞肺癌、肝臓癌、 ほか固形腫瘍、リンパ腫	1-3
CT-011 (pidilizumab)	Teva/ CureTech	ヒト化抗体 IgG1	PD-1	急性骨髄性白血病、肝臓癌、膵臓癌、大腸 癌、前立腺癌、B細胞リンパ腫、多発骨髄腫	1-2
MK-3475 (lambrolizumab)	Merck	ヒト化抗体 IgG4	PD-1	メラノーマ、非小細胞肺癌、大腸癌 ほか固形腫瘍	1-2
AMP-224	GSK	PD-L2-Fc 融合 タンパク	PD-1	悪性腫瘍	1
RG-7446/ MPDL3280A	Genentech/ Roche	ヒト化抗体 IgG1	PD-L1	メラノーマ、腎癌、非小細胞肺癌 ほか固形腫瘍	1-2
BMS-936559	BMS	完全ヒト型抗体、 IgG4	PD-L1	メラノーマ、腎癌、非小細胞肺癌 乳癌、膵臓癌、卵巣癌、リンパ腫	1
MEDI-4736	AstraZeneca	抗体	PD-L1	固形腫瘍	1
rHIgM12B7	Mayo Fund	抗体	PD-L2	メラノーマ	1

BMS : Bristol-Myers Squibb, GSK : GlaxoSmithKline

936558: 英語一般名 nivolumab) を1コース8週間、最大6コース投与する。主要エンドポイントは最良総合効果(奏効率)、副次エンドポイントは有害事象および副作用、無増悪生存期間、全生存期間、疾患制御率としている。また他のがん種で先行している臨床試験から安全性、有効性に対して用量依存がなかったことから、本治験では低用量群と高用量群を設け、計20人の治験登録を目標に、2013年12月現在、新規被験者の登録を付けている(UMIN臨床試験登録000005714)。また本治験に合わせて、患者選択、有効性・有害事象および早期効果判定にかかわるバイオマーカー探索を併せて行っている。

抗PD-1抗体を用いたがん臨床試験の国内外の現状

2010年に米国で固形腫瘍39例を対象とした抗PD-1抗体を用いた第I相試験の結果、奏効率7.7%(完全奏効[CR]1例、部分奏効[PR]2例)と報告された⁹⁾。2012年6月の米国臨床腫瘍学会(ASCO)での非小細胞肺癌、メラノーマ、腎細胞癌の計296例を対象とした第I相試験の

報告では、奏効率はそれぞれ(最大効果用量で)32%、41%、32%であり、奏効例の65%は1年以上の腫瘍縮小を認めたとの衝撃的な報告がなされ、この結果は同日付のNew England Journal of Medicine誌電子版⁹⁾に掲載されるという異例の展開となり、さらに翌日のThe Wall Street Journal誌、The New York Times誌にも掲載され、社会的にも注目された。2013年6月のASCOでは、メラノーマを対象として、二つの「免疫チェックポイント」を阻害する、抗PD-1抗体nivolumabとCTLA-4抗体ipilimumab(yervoy[®])との併用および順次投与の用量漸増第I相試験で、同時投与の17例において、奏効9例(53%)、うち完全奏効3例(18%)と非常に良好な抗腫瘍効果が報告された¹⁰⁾。また同ASCOではnivolumabを中心に、国内外の複数の製薬会社でPD-1/PD-1リガンド経路を阻害する創薬開発が同時進行中であり、すでに第III相試験に入っているとの報告もあり(表2)、メラノーマ、腎癌、肺癌については、数年以内に薬剤承認される可能性が高い。今後はほかのがん種についても幅広く検討されることが予想され

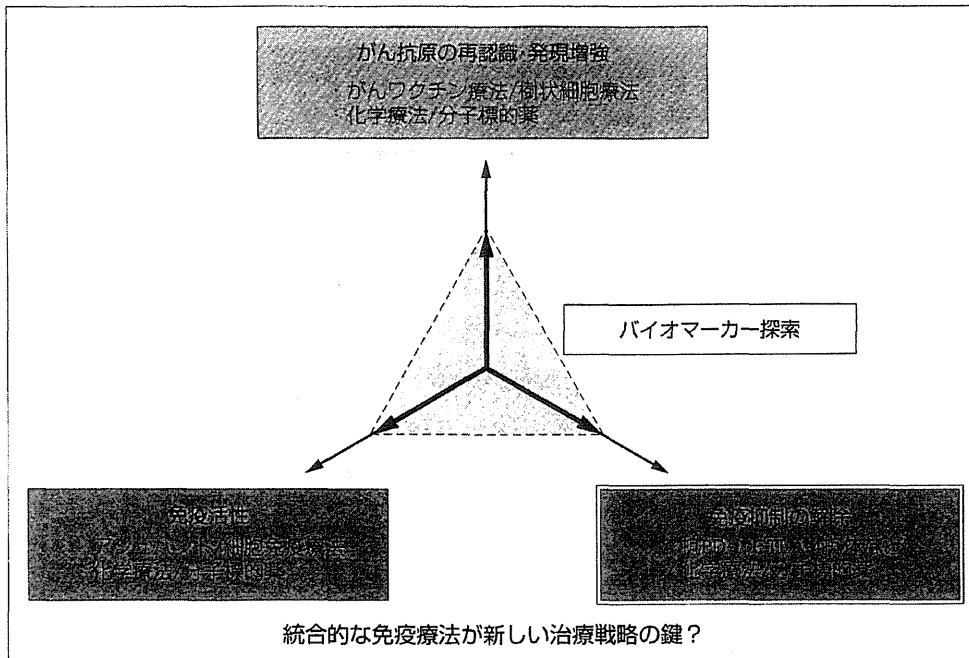


図3 統合的な免疫療法のイメージ

るが、現時点では卵巣癌のみを対象とした抗PD-1抗体による試験はされていないため、当科の治療成績が、メラノーマや腎癌のように卵巣癌の新たな治療戦略を切り開くターニングポイントになることを期待している。

PD-1/PD-1 リガンド経路阻害薬の今後の課題と展望

1. バイオマーカーとしてのPD-L1発現

2012年にTopalianらは抗PD-1抗体を用いた治療において、腫瘍のPD-L1発現陽性の被験者の36%(9/25例)に治療効果を認めたが、PD-L1発現陰性の被験者では0%(0/17例)であることを示し⁹⁾、PD-L1高発現が本治療薬の患者選択のバイオマーカーとして有望であると考えられていた。一方でTaubeらは、腫瘍部に浸潤したT細胞が発現するIFN- γ により腫瘍がPD-L1を発現している部位があると報告し¹¹⁾、PD-L1発現は一元的ではない可能性を示した。さらに2013年にWolchockらはPD-L1発現陰性の被験者からも有効例を報告しており¹⁰⁾、手術時にお

ける腫瘍のPD-L1発現のみをPD-1阻害薬の有効性の指標とするには、さらなる追試が必要と考えられる。

われわれも、卵巣癌の手術標本を用いた腫瘍組織と卵巣癌細胞株におけるPD-L1の発現率に差があることから、腫瘍細胞がoncogenicにPD-L1を発現しているだけでなく、原発や転移、再発部、あるいは同一腫瘍内においても、がん微小環境における免疫状態の変化に応じてPD-L1発現がダイナミックに変化している可能性を考えている。実際、PD-L1を発現していない卵巣癌細胞株のなかにはIFN- γ やある種の抗がん剤の添加により、容易にPD-L1発現を誘導できるものがあり、さらにマウス腹膜播種モデルにおいてIFN- γ によるPD-L1発現が腹膜播種の促進にかかわっている可能性を示した¹²⁾。これらから、単に手術時の腫瘍のPD-L1発現だけではなく、生体内でのPD-L1発現を誘導するがん微小環境において、がん浸潤・転移過程や抗がん治療の経過中にリアルタイムでPD-L1発現を追跡できる方法を検討すると

もに、さらに効果や副作用などにかかわる他のバイオマーカーについても併せて網羅的に探索している。

2. 統合的な免疫治療の展望

最後に、米国臨床試験データサイトによると、PD-1/PD-1 リガンド経路にかかわる臨床試験は20件以上あるが、その半数以上が単独投与ではなく、gp100 や NY-ESO-1 などのがんワクチン療法との併用療法や、シクロホスファミドやゲムシタビンなどの抗がん剤との併用療法であり、がん特異的免疫を誘導しながら免疫逃避を解除する相乗効果を目指していることがうかがえる。今後、がん免疫逃避機構のメカニズムが明らかになる中で、がん細胞に対するより効率的な免疫療法を目指すためには、①免疫の抗原認識能の向上(がんワクチンや樹状細胞療法やある種の化学療法など)や、②免疫活性の誘導(アジュバント、養子細胞療法、ある種の抗がん剤や分子標的薬など)だけでなく、③免疫抑制の解除(抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害薬など)を proof of concept に基づき、バランスよく組み合わせた chemo-immunotherapy や immuno-targeted therapy などの統合的な免疫療法の確立が、バイオマーカーの探索とともに必要になると考えられる(図3)。

●文 献

1) Dunn GP, et al : Cancer immunoediting : from immunosurveil-

- lance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 991-998.
- 2) Schreiber RD, et al : Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011 ; 331 : 1565-1570.
- 3) Ishida Y, et al : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992 ; 11 : 3887-3895.
- 4) Zou W, et al : Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 467-477.
- 5) Iwai Y, et al : Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 12293-12297.
- 6) Hamanishi J, et al : Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 3360-3365.
- 7) Hamanishi J, et al : The comprehensive assessment of local immune status of ovarian cancer by the clustering of multiple immune factors. *Clin Immunol* 2011 ; 141 : 338-347.
- 8) Brahmer JR, et al : Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors : safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3167-3175.
- 9) Topalian SL, et al : Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2443-2454.
- 10) Wolchok JD, et al : Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 122-133.
- 11) Taube JM, et al : Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 127ra37.
- 12) Abiko K, et al : PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 1363-1374.

著者連絡先

〒606-8507

京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学

濱西潤三

