

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	治癒
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

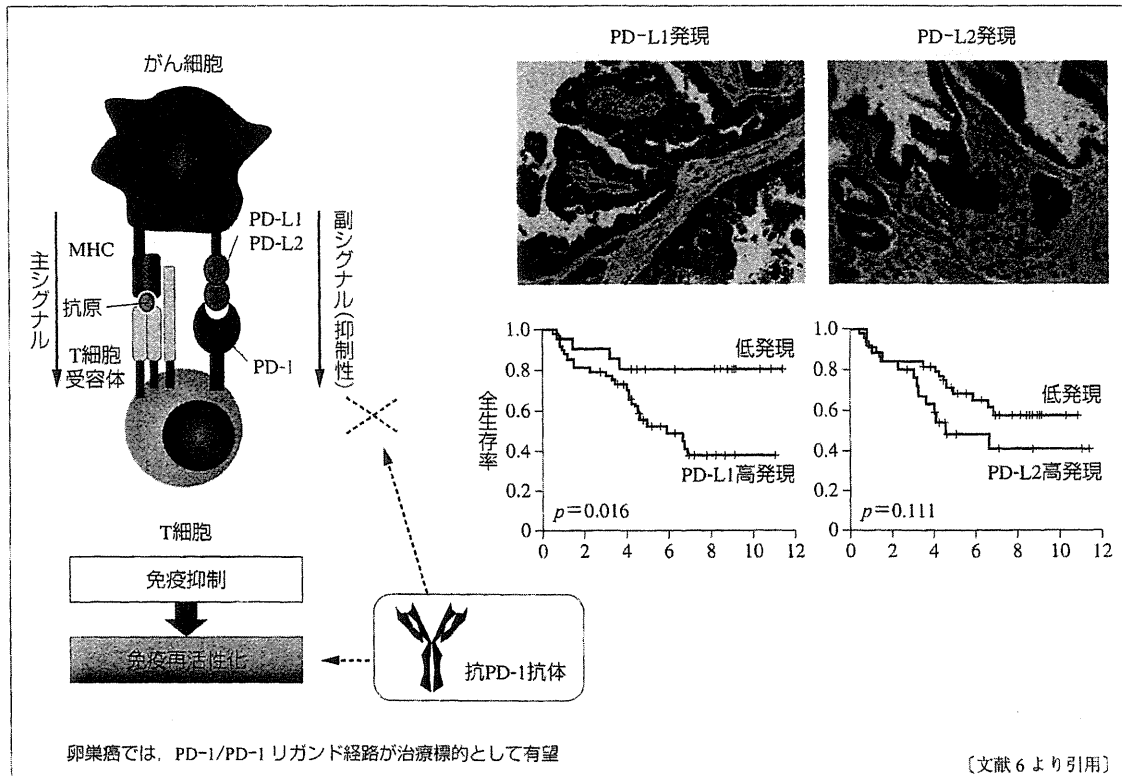


図2 卵巣癌とPD-1リガンド(PD-L1, PD-L2)発現と予後の相関

お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-L1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
rHGM12B7	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受付けている(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⁸⁾。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

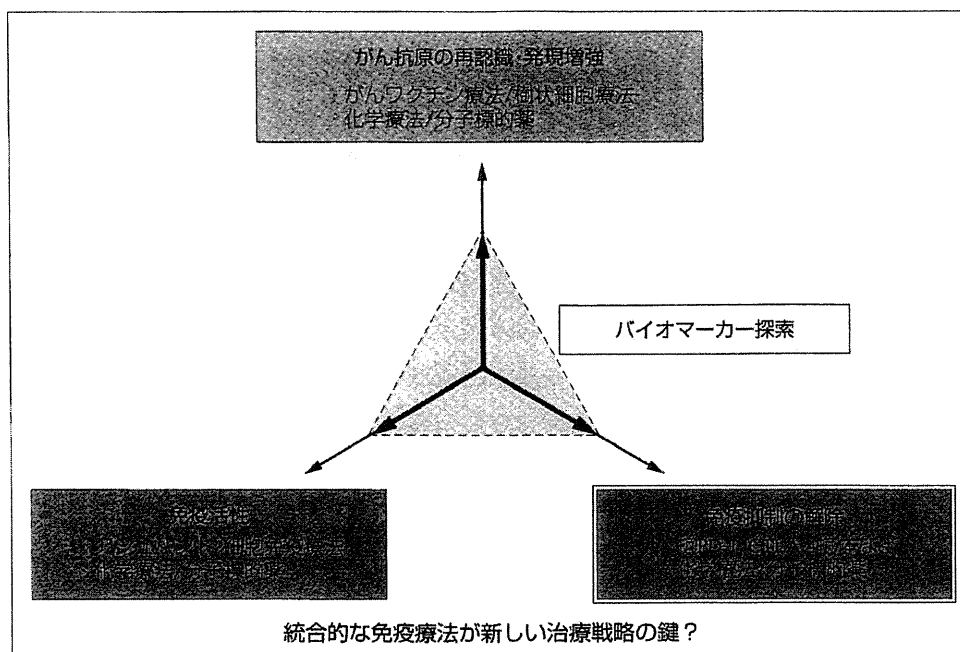


図3 統合的な免疫療法のイメージ

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-L1 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抗体を用いた試験において、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-L1 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

