

# マルホ皮膚科セミナー

2018年9月6日放送

「第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ④

基調シンポジウム1-5

メラノーマにおける免疫療法 Up-to-date」

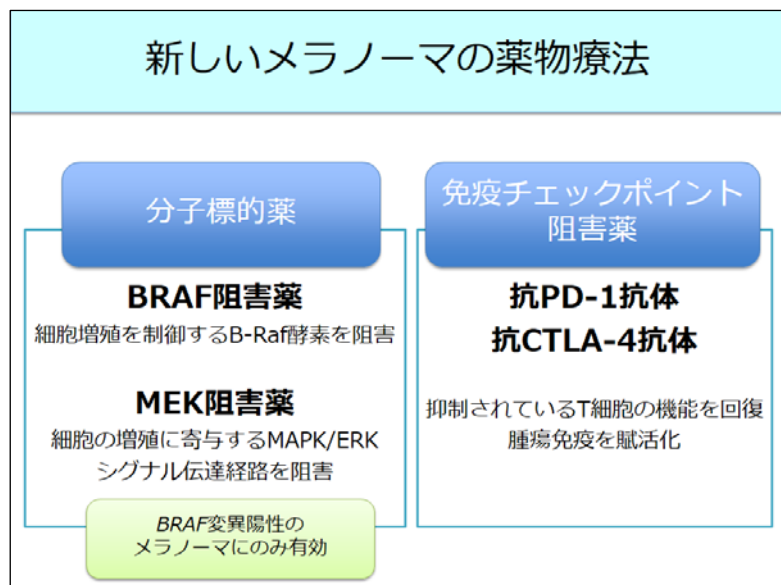
京都大学大学院 外胚葉性疾患創薬医学講座  
特定准教授 大塚 篤司

## 新しいメラノーマの薬物療法

新しいメラノーマの薬物療法について、近年承認された新薬は、作用機序から大きく二つに分けられます。

一つは分子標的薬で、メラノーマ組織で BRAF 遺伝子変異が見られる症例にのみ有効です。国内では、約 30%程度の日本人の患者で見られる変異になります。細胞増殖を制御する B-Raf 酵素を阻害する BRAF 阻害薬、また、下流の MAPK/ERK シグナル伝達経路を阻害する MEK 阻害薬がここに含まれます。これら分子標的薬は、BRAF 変異陽性のメラノーマ患者のみに有効な薬剤となります。

二つ目は、免疫チェックポイント阻害薬です。こちらの薬剤は、全てのメラノーマ患者が治療の対象となります。抑制されている T 細胞の機能を回復し、腫瘍免疫を活性化することが知られています。



分子標的薬に関しては、BRAF 阻害薬を MEK 阻害薬と併用することで、メラノーマ細胞の耐性を防ぎ、これら併用が治療効果を有効であるということがわかっております。

免疫チェックポイント阻害剤に関しては、現在、抗 PD-1 抗体がニボルマブとペムブロリズマブ、抗 CTLA-4 抗体としてイピリムマブがあります。最近、この抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法が認可され、これらが治療効果を上げるということがわかってまいりました。

## 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

免疫チェックポイント阻害薬ですが、腫瘍免疫、特に抑制されている T 細胞の機能を回復することで、抗腫瘍効果を発揮します。

まず初めに、獲得免疫、腫瘍免疫がどのように獲得されるかについて、お話しいたします。

腫瘍免疫は、大きく分けて二つのフェーズで獲得免疫として機能します。

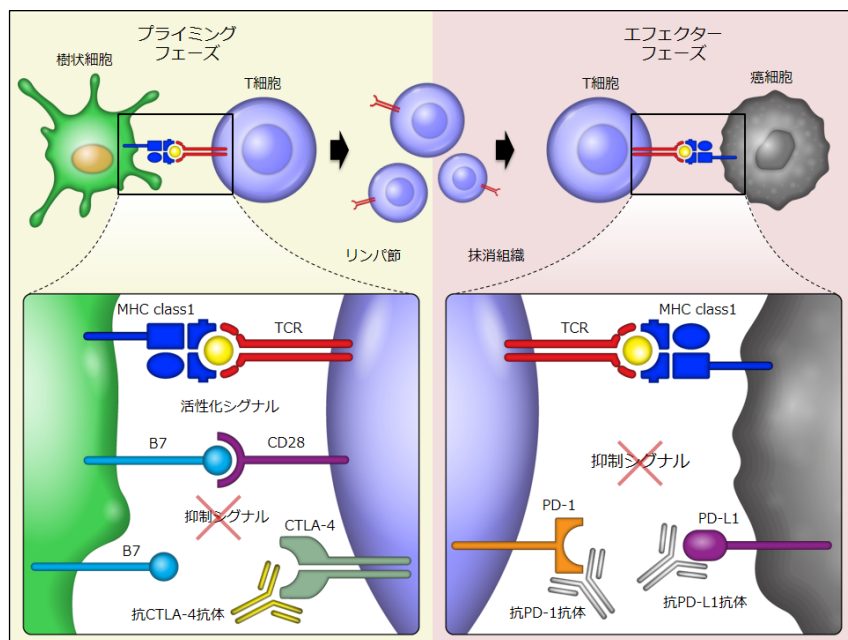
一つがプライミングフェーズ、もう一つがエフェクターフェーズになります。

プライミングフェーズでは、メラノーマの場合、皮膚に存在する樹状細胞が、がんの抗原を認識し、これら抗原を取り込んだ樹状細胞が活性化し、またリンパ節へと遊走することによって、リンパ節に存在するナイーブ T 細胞に抗原提示を行います。ここでナイーブ T 細胞は活性化し、メモリー T 細胞となります。

エフェクターフェーズでは、メラノーマ細胞が出す抗原を同様の抗原を T 細胞が認識し、ここで T 細胞が、がん細胞を殺すことによって、エフェクターフェーズが成立いたします。

プライミングフェーズでの CTLA-4 分子の役割としては、T 細胞の抑制シグナルにかかわっております。したがって、抗 CTLA-4 抗体は、この抑制シグナルを抑制することによって、T 細胞の活性化を導きます。

一方、エフェクターフェーズでは、PD-1 分子が PDL-1 分子と結合することによって、リンパ球の抑制シグナルが入ります。抗 PD-1 抗体は、抑制シグナルを抑制することによって、リンパ球の活性化を促します。これまで PD-1、PDL-1 分子の作用は、エフェク



ターフェーズのみで関与すると考えられていましたが、近年、エフェクターフェーズにおいても、このPD-1、PDL-1分子の接着が重要であるということがわかってまいりました。ニボルマブやペムブロリズマブは、こういったエフェクターフェーズやプライミングフェーズに作用し、腫瘍免疫を活性化するということが、近年わかってまいりました。

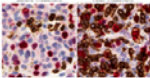
### PD-1 抗体の効果予測因子


このPD-1抗体ですが、患者によっては治療効果を示さず、一般的には40%程度のメラノーマの患者で効果的であるということがわかっております。このPD-1抗体の効果予測因子の報告としては、大きく三つが知られています。

一つが、奏効群では腫瘍局所に多くのCD8陽性T細胞が浸潤しています。二つ目が、がん細胞の遺伝子異常集積と治療効果の関連があるとされており、三つ目が、腫瘍組織中のPD-L1発現と治療効果の関連があるとされています。これらについて、詳しくお話しいたします。

### 抗PD-1抗体の効果予測因子の報告

- 1. 奏効群で腫瘍局所により多くのCD8+ T細胞が浸潤**  

奏効した患者  


治療不応患者  


(Nature. 2014. 515(7528):568-71.)

CD8+T細胞が多く浸潤
- 2. がん細胞の遺伝子異常集積と治療効果の関連**  

(N Engl J Med. 2015. 372(26):2509-20.)
- 3. 腫瘍組織中のPD-L1発現と治療効果の関連**  

(N Engl J Med. 2012. 366(26):2443-54.)

### 腫瘍内に浸潤するCD8陽性T細胞

これはTIL(tumor infiltrating lymphocyte)と呼ばれるものであり、腫瘍内により多く細胞傷害性T細胞がいることによって、これらT細胞の活性化を抗PD-1抗体が促し、治療効果が得られることから、効果予測因子として知られています。

2014年のNature誌では、このCD8陽性T細胞の浸潤している細胞数のみに着目されていましたが、その後の解析により、このCD8陽性T細胞の機能が非常に重要になってきているということもわかってきました。

### がん細胞の遺伝子異常集積

こちらはmutation burdenと呼ばれるものです。腫瘍細胞の遺伝子異常の集積が腫瘍細胞のネオアンティジェンの発現を促し、これらネオアンティジェンを多く発現しているがん細胞にT細胞が特異的に作用し、これらが抗PD-1抗体のターゲットとなることによって、抗PD-1抗体の抗腫瘍効果が発揮するということがわかってまいりました。

## 腫瘍組織中の PD-1 抗体の発現と治療効果の関連

メラノーマにおいては、多くの細胞が PD-L1 が発現していると考えられています。しかしながら、この PD-L1 の発現と抗 PD-1 抗体の治療効果に関しては、現在、正しく相関しているかどうかは不明な部分が出てまいりました。これに関しては、PD-L1 の発現自体が組織の中で均一ではなく、また、治療のタイミングによって PD-L1 の発現が変わってくるということがわかってきています。

一般的に、PD-L1 の発現が高い患者ほど、抗 PD-1 抗体の治療効果があると言われていますが、マーカーとしては不十分であるということが知られています。

## その他のバイオマーカー

その他のバイオマーカーとして知られているものを幾つかご紹介いたします。

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)、これらはリンパ球の数が治療効果を反映するということが知られており、現在、バイオマーカーとして活用されています。

また、治療前の好酸球数がバイオマーカーとして有効であるということがわかってまいりました。

さらには、ctDNA、ctRNA、Interferon gamma signature、T 細胞レパトア、こういった分子がバイオマーカーとして知られております。

我々は、治療効果を反映するような抗 PD-1 抗体の治療効果を予測するようなバイオマーカーの研究に取り組みんでいます。末梢血において抗 PD-1 抗体の効果予測因子として、HLA に着目し、解析を行いました。

その他のバイオマーカー	
●	Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)
●	好酸球数
●	ctDNA, ctRNA
●	Interferon gamma signature
●	T細胞レパトア

## HLA-A26

日本人患者において、我々が解析した結果、HLA-A26 のハプロタイプを持つ患者において、ニボルマブの効果が高いことがわかりました。HLA-A26 を持つ患者の Odds Ratio は 4.93 であり、Fisher's exact test において、これらは優位に治療効果が見られるということがわかっております。

HLA-A26がニボルマブ反応例に多い			
	CR, PR, + Long SD (>6mo.) Response	SD, PD No Response	Odds
<b>HLA A26</b>	5 (42%)	7 (58%)	0.857
<b>Over all</b>	12 (17%)	57 (83%)	0.167

Odds Ratio = 4.93  
p=0.028 (Fisher's exact test)

Ishida Y, Otsuka A, et al J Invest Dermatol. 2017

HLA-A26 は非常に興味深いハプロタイプです。日本人では、11.5%の保有率を持つのに対し、日本人以外では1~3%と非常に少ないものです。また、我々が共同研究を行ったチューリッヒ大学病院で解析した24症例におきましては、HLA-A26 を持った患者さんは1名のみであり、この一例はCR (Complete Response) でした。つまり、HLA-A26 が、日本人メラノーマの効果予測因子となる可能性を指摘することができました。

このように、バイオマーカー研究に関しては、さらなる研究の発展が期待され、日本人においてはHLA-A26 が非常に重要であるということがわかってまいりました。

## HLA-A26

- 日本人では11.5%の保有率
- 日本人以外では1-3% Gragert et al. 2013; Ikeda et al. 2015
- チューリッヒ大学病院で解析した24症例中 HLA-A26は1例のみ。その1例はCR。

**HLA-A26が日本人メラノーマの効果予測因子となる可能性**

Ishida Y, Otsuka A, et al J Invest Dermatol. 2017