癌免疫療法の新展開：免疫チェック阻害剤の歴史

—Programmed death-1 (PD-1) を中心に—

青木 友和

京都医療センター脳神経外科

New Development of Cancer Immunotherapy: History of Immunity Check Inhibitors Focusing on Programmed Death-1 (PD-1)

Tomokazu Aoki, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Kyoto Medical Center

Immunotherapy for cancer began in the 1890s in the form of Coley's toxin, and in 1950 Burnett proposed the theory on the mechanism of immunological monitoring. In the early 1980s, Rosenberg et al., of the National Cancer Center of the USA (NCI) established lymphokine-activated killer (LAK)/cytotoxic T lymphocyte (CTL) therapy, and a Japanese neurosurgical group joined this field with the introduction of cytokine gene transfer therapy in the 1990s. Until this stage, cancer immunotherapy had generally been looked at skeptically. However, in 1996 Allison showed for the first time that antibody blockade of a T-cell inhibitory molecule (known as CTLA-4) can lead to enhanced antitumor immune response and tumor rejection. On the other hand, in 1992 in the laboratory of Professor Tasuku Honjo, Programmed cell death 1 (PD-1) was isolated and identified as a gene whose expression is strongly induced at the time of death of T lymphocytes (T cells). It was proved to cause autoimmune disease in 1999 and was shown to act as an immunity checkpoint in 2000. Recently, a breakthrough was made in cancer immunotherapy via PD-1-based immunity checkpoint inhibitors, leading to a new era in the field of cancer treatment. However, in the case of glioblastoma and the like, the effect of PD-1 antibody alone is insufficient, and the establishment of combination therapy with other drugs is anticipated.

(Received March 15, 2018; accepted April 17, 2018)

Key words : cancer immunotherapy, immune check point, programmed death-1 (PD-1)**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 712-722, 2018**

はじめに

癌の免疫療法は、Coley toxin に始まり、LAK/CTL 療法、サイトカイン遺伝子導入療法が続き、この段階までは癌の免疫療法は、治療法としては一般的には懐疑的な目でみられていた。しかし、PD-1 を中心とした免疫チェックポイント阻害剤によって癌免疫療法はブレイク

スルーをきたして、癌治療体系に大きな変革を及ぼしている (Fig. 1)。

Coley toxin

癌の免疫療法に、最初に気づき報告したのは外科医の William B. Coley といわれている⁶⁾。Coley は、肉腫患者

連絡先：青木友和，〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1 京都医療センター脳神経外科

Address reprint requests to: Tomokazu Aoki, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kyoto Medical Center, 1-1 Mukai-hata-cho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto 612-8555, Japan

Fig. 1 Key events in the history of cancer immunotherapy

が、化膿レンサ球菌として知られる丹毒に感染し高熱を出した後に腫瘍が消えたことを経験した。過去の文献を調べてみると、コッホ、パスツールなどの先人も、丹毒感染に伴う腫瘍の退縮を記録していた。Coley は、1891年に咽頭腫瘍の患者に、初めて丹毒を意図的に感染させる治療を行った。患者の症状は、著しく改善してその後8年余り生存した。彼は、がん治療に細菌が利用できるを考え、Coley 毒もしくはColey ワクチンと呼ばれる死菌の混合物を開発した。そして、彼は手術不能の腫瘍患者に対して、化膿レンサ球菌を直接注射する治療を始めた。この治療はある程度の効果を示し転移腫瘍にも効果を示した。発熱と本格的な感染を併発した患者ほど効果は著しかった。試行錯誤の後、彼は死んだ化膿レンサ球菌とセアチア球菌の混合物を用いることにした⁶⁾。19世紀終わりまでに、欧州と北米で42人の医師がこのワクチンの成功例を報告した。この頃、放射線治療も大きな進歩があり、治療効果も安定し痛みもコントロールできたため、治療効果の不安定な免疫療法は、この後広く普及しなかった。

Coley の研究記録は、今日の臨床試験のデータと比較するのは記録の不備が多く困難であった。しかし、癌免疫の治療の可能性を指摘した意味はきわめて大きいと思われる。

日本では、丸山ワクチンが有名であるが、コンセプトは、Coley ワクチンと同じである。1956年、丸山千里は、ライ菌を保持しているハンセン病患者は、癌の発生が低いことを観察した。ライ菌と結核菌は、同じ好酸性桿菌であることから、結核菌抽出物質の丸山ワクチンが癌に効果があるとの仮説を立てた²¹⁾。JGOG (Japanese Gyne-

cologic Oncology Group) “子宮頸がんに対する(化学)放射線療法、immunomodulator Z-100 (丸山ワクチン) vs. プラセボ、第3相ランダム化比較試験”では、想定より死亡率が低く、統計学的有意差は認められなかったものの局所進行子宮頸がんに対しZ-100 (丸山ワクチン) 併用群で良好な傾向がみられた³⁷⁾。

免疫学的監視機構

1950年代に入ると、Burnett らによって、免疫学的監視機構説が提唱された¹⁹⁾。これは、生体内では、悪性細胞が常に産生されており免疫応答によって排除されているという説である。T細胞が欠損した胸腺欠損ヌードマウスは、NK細胞が残存しているためか、癌の発症頻度に有意差を認められなかった。しかし、2001年には、免疫応答の多様性に関与する免疫グロブリン遺伝子組み換え遺伝子(RAG 遺伝子)欠損マウスでは、癌の発症頻度は上昇していた。癌の免疫監視機構仮説を支持するデータであった³⁴⁾。

免疫細胞療法 (LAK 療法, CTL 療法など)

1980年代初め、米国国立がんセンター(NCI)のRosenberg らは、癌患者から大量のリンパ球を採取し、interleukin (IL)-2 で数日間刺激し活性化リンパ球を誘導して、IL-2 とともに点滴で戻す免疫細胞療法を施行した。これが、LAK (リンフォカイン活性化キラー細胞: lymphokine-activated killer cell) 療法とよばれた。この療法は、期待したほどの効果もなく、IL-2 の副作用も強く、

IL-2 : Fearon et al.¹¹⁾
 IL-4 : Tepper et al.³⁹⁾
 IL-7 : Aoki et al.¹⁾
 IL-10: Richter et al.³¹⁾
 GM-CSF: Dranoff, et al.¹⁰⁾
 TNF- α : Blankenstein et al.²⁾
 INF- β : Mizuno et al.²²⁾
 INF- γ : Watanabe et al.⁴⁴⁾

Around 1990

Fig. 2 Cytokine gene transfected tumor therapy

Fig. 3 Two signal model

患者からの大量のリンパ球採取は身体的負担も大きく、その後 LAK 療法は数年で衰退した³²⁾。

この過程で、より高い効果を期待して、腫瘍組織浸潤活性化リンパ球療法 (TIL) や細胞障害性活性化リンパ球療法 (CTL) が考え出された。TIL は、腫瘍細胞に浸潤しているリンパ球を手術で取り出して活性化する方法であり、CTL 療法は、培養中に手術で取り出した癌細胞を混合させて刺激を繰り返し活性化する方法である。どちらも、癌細胞で直接刺激することで癌細胞への特異性を高める目的で行われた³³⁾。しかし、CTL 療法も期待ほど効果がなく発展しなかった。

膠芽腫に対しては、LAK/CTL 療法ともに第 3 相試験は報告されていない。第 1/2 相試験の報告が中心となる。当時は生存期間よりも奏効率が汎用されており、奏効率 20% 以上が抗癌剤の認可基準であった。残念ながら、LAK/CTL 療法ともに奏効率は 2 割未満であり、かなりの手間とコストが必要であったためにそれ以上の進展

はなかった。そして、第 3 相試験の報告もないため生存期間の評価は困難であった⁴²⁾。

サイトカイン遺伝子導入癌免疫療法 (Fig. 2)

抗腫瘍免疫を賦活化するサイトカインの遺伝子を、患者由来の免疫細胞や癌細胞に導入することによって、その細胞から患者の体内においてサイトカインの持続的産生が得られるならば、局所癌免疫反応が高まり、腫瘍細胞が排除されるという仮説に基づいて施行された。マウス実験では、有効性が報告されたが、ヒトに対してはあまり発展しなかった³⁾²⁰⁾²²⁾。

2 シグナルモデル (two signal model) (Fig. 3)

T 細胞受容体 (TCR) の α 鎖および β 鎖が、腫瘍特異抗原や抗原提示細胞 (APC) 表面の抗原 (Ag)-主要組織適合抗原複合体 (MHC) に結合し、CD4 または CD8 が MHC と相互作用する。両作用によりアクセサリ分子の CD3 鎖を通して T 細胞が刺激される (第 1 シグナル)。しかし、第 2 (共活性化) シグナルがなければ、T 細胞はアネルギー状態または寛容状態のままである。B7 と CD80 を介した第 2 のシグナルがあって、初めて T 細胞は活性化される²⁰⁾。

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) (Fig. 4)

1987 年に、CTLA-4 が Pierre Golstein らによって同定された²⁰⁾。1990 年代初頭、Jim Allison と Jeff Bluestone は、CTLA-4 が T 細胞応答を制限する阻害分子として働くことを示した。1995 年 11 月、Tak Wah Mak および Arlene H. Sharpe の研究室は、マウスの遺伝子をノックアウトすることにより、CTLA-4 の機能が T 細胞活性化の負の調節因子として発見されたという発見を独自に発表した¹⁵⁾²⁶⁾⁴⁰⁾⁴³⁾⁴⁵⁾。

CTLA-4 阻害抗体 (Fig. 5)

1996 年、JP. Allison は、T 細胞阻害分子 (CTLA-4 とし知られている) の抗体遮断が、抗腫瘍免疫応答および腫瘍拒絶の増強をもたらし得ることを初めて示した¹⁵⁾。抗腫瘍免疫応答を引き出し、臨床的利益を引き出す方法としての T 細胞阻害経路を阻止するこの概念は、「免疫

チェックポイント療法」として標識された T 細胞阻害経路を標的とする他の薬物の開発の基礎を築いた¹⁸⁾ この研究は最終的に、転移性黒色腫の治療のために米国食品医薬品局 (FDA) によって 2011 年に承認されたイピリムマブ (YERVOY®) の臨床開発をもたらした

イピリムマブは、免疫系をダウンレギュレートするタンパク質受容体である CTLA-4 を標的とすることによって免疫系を活性化するモノクローナル抗体である。

細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) は癌細胞を認識し破壊することができる。しかし、阻害メカニズムがこの破壊を妨げる⁴⁾。イピリムマブはこの阻害メカニズムを無効にし、CTL を機能させる⁴⁾³⁸⁾。

イピリムマブは、皮膚癌の一種であるメラノーマの治療のため、2011 年に FDA によって承認された。非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌 (SCLC)、膀胱癌、および転移性ホルモン不応性前立腺癌の治療のための臨床試験が行われた¹⁶⁾²⁸⁾。

癌を治療するために抗 CTLA4 抗体を使用するという考え方は、カリフォルニア大学バークレー校の Cancer Research Laboratory のディレクターをしている間、JP. Allison によって最初に開発された¹⁸⁾。後で Bristol-Myers Squibb によって取得された Medarex によって抗 CTLA-4 の臨床開発が開始された。2013 年現在、費用は治療の過程で 12 万ドルであった⁷⁾。イピリムマブの開発のために、Allison は 2015 年にラスカー賞を受賞した。

Cloning of Programmed Death-1 (PD-1) (Fig. 6)

1992 年に京都大学 本庶 佑の研究室において、T リンパ球 (T 細胞) の細胞死誘導時に発現が強くなる遺伝子として PD-1 (programmed cell death-1) が単離・同定された¹³⁾。石田らは、幼弱 T 細胞が、自己を認識した場合、自ら賢く死の運命を選択するが、その際に急上昇する遺伝子を発見できれば、自己-非自己の識別の秘密を解き明かすことができると考えた。最終的に 4 個の独立した cDNA に辿り着き、それらはすべて同一の遺伝子 PD-1 であった。

PD-1 遺伝子ノックアウトマウス (Fig. 7)

PD-1 分子の機能は、発見されてから数年にわたり不明であった。1999 年に西村ら²⁴⁾によって PD-1 遺伝子ノックアウトマウスが自己免疫疾患を起こすことが証明され、PD-1 は、2000 年に免疫チェックポイントである

Fig. 4 CTLA-4: a negative competitive regulator with CD28 for B7

Fig. 5 CTLA-4 blockage

ことが最初に示された¹³⁾。興味深いことに PD-1 遺伝子ノックアウトマウスは、なかなか症状を示さないため、当時の西村らは、かなり落胆しきじけそうになった。このマウスは、自己免疫発症まで半年～1年かかった²³⁾²⁴⁾。この発症までの時間が遅いということは、癌治療において、非常に重要な意味をもった。この症状の現れ方が緩徐で弱いため、PD-1 抗体治療は副作用の少ない癌治療につながっていく。CTLA-4 遺伝子ノックアウトマウスは、激しい自己免疫を短期間で発症し短期間で死に至る²⁰⁾。それは、非常にわかりやすく研究材料には適しているが、臨床の癌治療には副作用の強さとして問題となっている。

B7/CD28 superfamily (Fig. 8)

CD28 ファミリー分子は CD28 や ICOS (inducible

Honjo Labo. (around 1990)

Cloning Project of apoptosis genes

Lymphoid system

PD-1 (Programmed Death-1)

Ishida et al., *EMBO J*, 1992

Neuronal system Bip/Grp78 Aoki et al., *J Biochem*, 1997
TAFII31 Aoki et al., *BBRC*, 1997

Fig. 6 Cloning of Programmed Death-1 (PD-1)

PD-1 is a molecule responsible for autoimmune tolerance

Nishimura et al., *Immunity* 1999, *Science* 2001

Fig. 7 PD-1 knockout mice

CTLA-4 knockout mice die at an age of 2-3 wk

Science 1995

costimulatory molecule) のように T 細胞上に発現して活性化シグナルを伝達するものと、CTLA-4 や PD-1 のように抑制性シグナルを伝達するものに分けられる⁸⁾³⁶⁾。PD-1 は CTLA-4 と比べて活性化後比較的遅い時期に T 細胞上に発現する。PD-1 の生理的なリガンドとしては PD-L1 および PD-L2 が同定され、いずれも B7 ファミリーに属する。

免疫チェックポイント阻害剤の CTLA-4 抗体 (2011 年承認) および PD-1 抗体 (2014 年承認) は T 細胞活性化を抑制するシグナルを遮断することで、癌に対する T 細胞免疫応答を高めることから、癌抗原に非特異的な分子標的薬でありながら、癌特異的な免疫応答を増強するこ

とができる。さらに、ハーバード大学の Gordon Freeman 博士らとの共同研究によって、PD-1 に対するリガンドとして 2 つの分子、PD-L1 (B7-H1) および PD-L2 (B7-DC) が相次いで同定された⁵⁾³⁶⁾。限局的に発現する PD-1 とは対照的に、PD-L1 はさまざまな細胞、組織で広く発現する。抗原提示細胞に加えて、活性化した T 細胞や B 細胞などほとんどの免疫担当細胞に発現する。また、さまざまな臓器の実質細胞や血管内皮細胞などの非実質細胞でも発現がみられ、ウイルス感染などでその発現レベルは上昇する。さらに、血液系腫瘍、皮膚癌、肺癌、卵巣癌、乳癌などさまざまな種類の癌で発現が報告されている。一方、PD-L2 の発現は限局的で、抗原提示細胞

Fig. 8 B7/CD28 superfamily

Fig. 9 Binding inhibition of PD-1 with PDL1 suppress myeloma in mice

上に発現がみられる。

付与し、苦勞の末、2002年の世界で初めてPD-1阻害治療のモデルを確立した¹⁴⁾。

PD-1/PD-L1 結合阻害による腫瘍抑制 (Fig. 9)

PD-1 遺伝子ノックアウトマウスで自己免疫疾患が発症することが示され、それをもとに癌や感染症の治療にも応用できるのではないかと仮説が導かれた。しかし、癌治療モデルの確立はそう簡単ではなかった。理由のひとつには、ヒトに比べるとマウスではPD-1阻害による抗腫瘍効果が弱く、PD-1抗体阻害剤に感受性のある腫瘍は限定されることが考えられる。岩井らは、PD-L1をマウス腫瘍に強制発現させて、PD-1阻害の感性を

PD-1 阻害機構 (Fig. 10)

免疫応答で炎症が起こると樹状細胞をはじめリンパ組織および末梢組織のさまざまな細胞がPD-L1を発現する。一方、抗原刺激や炎症刺激によりT細胞上にPD-1の発現が誘導される。PD-L1はPD-1と結合するとT細胞の機能を抑制し、免疫寛容を誘導して、過剰な免疫応答を抑え組織傷害から生体を守る。癌細胞はPD-L1を発現することによって、T細胞の活性化を抑制し、宿主の

Fig. 10 PD-1 Inhibition

Fig. 10 PD-1 Inhibition ②

免疫監視から逃れるメカニズムの1つとしてPD-1/PD-L1シグナルを利用する⁸⁾²⁵⁾。抗PD-1/PD-L1抗体によりこの抑制性シグナルを遮断するとT細胞が活性化し、癌に対する免疫応答が増強する。

PD-1 抗体：臨床開発の流れ (Fig. 11)

マウスモデルで、PD-1シグナルを阻害すると腫瘍が抑制されるという結果を受けて、本庶らは小野薬品に臨床試験の実施をもちかけた。しかし、2000年代は腫瘍免疫は眉唾物、手を出すと企業が潰れるといわれて、製薬企業は開発に参入しなかった。それゆえ、小野薬品と賛同して一緒にPD-1抗体治療の臨床化を進める製薬企業は国内外にいなかった。PD-1阻害による抗体治療の特許が公開されて、米国のベンチャー企業、Medarex社が共同開発を申し出てきた。そして、2005年にMedarex社と小野薬品が、世界で初めてPD-1ヒト抗体の作成に成

功した。2009年には、Bristol-Myers Squibb社が、Medarex社を買収合併した。米国資本の力技であった。

Breakthrough of year 2013 (Fig. 12)

2006年には、ヒトへの応用が開始され、治療抵抗性の非小細胞癌、大腸癌、メラノーマ、腎癌、前立腺癌に第1相臨床試験が米国で行われた。約20~30%の奏効率を示し、1年以上の治療効果を認める症例が多かった⁸⁾¹⁰⁾。この報告を皮切りに、世界中であらゆる癌種で臨床試験が激烈に始まった。現在、肺癌、メラノーマ、腎癌、胃癌、ホジキンリンパ腫(cHL)、頭頸部癌に対して保険適応が取得された。

2012年に公表された有望な臨床試験の結果は、業界アナリストと主流メディアの間で興奮を引き起こした。PD-1はその時点で生物学的標的として積極的に追求されていたが、pembrolizumab (Keytruda)、Roche (子会社のGenentech 経由)、atezolizumab、GlaxoSmithKline とメリーランド州のバイオテクノロジー企業 Amplimmune、Teva はイスラエルのバイオテクノロジー企業 CureTech との競争で協力している³⁵⁾⁴¹⁾

小野薬品は2014年7月、日本で切除不能黒色腫に対するPD-1阻害剤の承認を受けた。これは世界で初めて承認されたPD-1阻害剤である。

Merck は、2014年9月にPD-1阻害剤、pembrolizumab (Keytruda) のFDA承認を受けた。

Nivolumab は、2014年12月にメラノーマ治療薬としてFDA承認を取得した。2015年4月、欧州医薬品庁(European Medicines Agency)の人的使用のための医薬品委員会は、nivolumabの単剤療法としての転移性メラノーマの承認を推奨した。同年3月、米国FDAは扁平上皮細胞癌の治療薬として承認した。6月19日、欧州委員会は、欧州連合全体で有効な販売許可を与えた。11月に、FDAは、nivolumabを、腎細胞癌の第2選択薬として承認した。2016年5月、FDAは、自家造血幹細胞移植(自己HSCT)および移植後のbrentuximab vedotinの後に再発または進行した古典的なホジキンリンパ腫患者の治療のためにnivolumabを承認した。

Bristol-Myers Squibb社は、膠芽腫(GBM)の初回再発患者を対象にnivolumabの有効性と安全性を評価した第3相無作為化臨床試験であるCheckMate-143試験が、bevacizumab単剤療法と比較して、主要評価項目である全生存期間の改善を達成しなかったことを発表した。これらのデータは、スイス、チューリッヒで開催された世界脳腫瘍学会連合(World Federation of Neuro-Oncology

2002	PD-1:Patent acquisition by Honjo and ONO Co. (2002/July 3)
2005	Full humanized ant-PD-1 antibody Joint application by ONO and Medarex company Application of IND (investigational new drug) was approved by US FDA (2006/August 1)
2009	Medarex was purchased by Bristol-Myers Squibb

Fig. 11 PD-1 antibody : Stream of clinical development

Fig. 12 PD-1 inhibition antibody : Memorial clinical report/Breakthrough of year 2013

Societies : WFNOS) 総会において、2017 年 5 月 7 日に発表された²⁹⁾。初発肺芽腫の nivolumab 療法の第 3 相試験は現在進行中である。

PD-1 抗体治療は、癌免疫療法のブレイクスルーとなった。英国の雑誌 *New Scientist* は、PD-1 の発見は、細菌におけるペニシリンに似ていると表現している。癌

免疫治療（免疫チェックポイント）の治療は始まったばかりである。脳腫瘍などは、PD-1 抗体単剤では効果が不十分であり、他剤との併用療法が今後期待される。

COI の開示

著者は日本脳神経外科学会への COI 自己申告を完了してい

ます。また、本論文に関して開示すべき COI はありません。

謝 辞

1988～2005 年まで本庶 佑研究室に在籍して、PD-1 遺伝子の単離から初期の機能解析までリアルタイムにみる機会を得られたことに感謝します。

文 献

- 1) Aoki T, Tashiro K, Miyatake S, Kinashi T, Nakano T, Oda Y, Kikuchi H, Honjo T : Expression of murine interleukin 7 in a murine glioma cell line results in reduced tumorigenicity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89** : 3850-3854, 1992.
- 2) Blankenstein T, Qin ZH, Uberla K, Müller W, Rosen H, Volk HD, Diamantstein T : Tumor suppression after tumor cell-targeted tumor necrosis factor alpha gene transfer. *J Exp Med* **173** : 1047-1052, 1991.
- 3) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, Golstein P : A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature* **328** : 267-270, 1987.
- 4) Cavallo J : Immunotherapy Research of James P. Allison, PhD, Has Led to a Paradigm Shift in the Treatment of Cancer (15 September, 2014). The ASCO Post. <http://www.ascopost.com/issues/september-15-2014/immunotherapy-research-of-james-p-allison-phd-has-led-to-a-paradigm-shift-in-the-treatment-of-cancer/> (Retrieved 4 August 2016)
- 5) Chapoval AI, Ni J, Lau JS, Wilcox RA, Flies DB, Liu D, Dong H, Sica GL, Zhu G, Tamada K, Chen L : B7-H3 : a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production. *Nat Immunol* **2** : 269-274, 2001.
- 6) Coley WB : Treatment of malignant tumors by repeated inoculation of erysipelas : with a report of 10 cases. *Am J Med Sci* **105** : 487-564, 1893.
- 7) Couzin-Frankel J : Breakthrough of the Year : cancer immunotherapy. *Science* **342** : 1432-1433, 2013.
- 8) Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L : B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* **5** : 1365-1369, 1999.
- 9) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L : Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis : a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* **8** : 793-800, 2002.
- 10) Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, Golumbek P, Levitsky H, Brose K, Jackson V, Hamada H, Pardoll D, Mulligan RC : Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity *Proc Natl Acad Sci U S A* **90** : 3539-3543, 1993.
- 11) Fearon ER, Pardoll DM, Itaya T, Golumbek P, Levitsky HI, Simons JW, Karasuyama H, Vogelstein B, Frost P : Interleukin-2 production by tumor cells bypasses T helper function in the generation of an antitumor response. *Cell* **60** : 397-403, 1990.
- 12) Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T : Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* **192** : 1027-1034, 2000.
- 13) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* **11** : 3887-3895, 1992.
- 14) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N : 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 U S A* **99** : 12293-12297, 2002.
- 15) Krummel MF, Allison JP : CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* **182** : 459-465, 1995.
- 16) Lacroix M : *Targeted Therapies in Cancer*. New York, Nova Sciences Publishers, 2014.
- 17) Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ : PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* **2** : 261-268, 2001.
- 18) Leach DR, Krummel MF, Allison JP : Enhancement of anti-tumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* **271** : 1734-1736, 1996.
- 19) Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ : Cancer immunotherapy-revisited. *Nat Rev Drug Discov* **10** : 591-600, 2011.
- 20) Linsley PS, Clark EA, Ledbetter JA : T-cell antigen CD28 mediates adhesion with B cells by interacting with activation antigen B7/BB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87** : 5031-5035, 1990.
- 21) 丸山千里 : 結核菌体抽出物質および腫瘍組織抽出物質による悪性腫瘍の治療について (予報) 1. 結核菌体抽出物質による悪性腫瘍の治療について. 日皮会誌 **76** : 399-404, 1966.
- 22) Mizuno M, Yoshida J, Sugita K, Inoue I, Seo H, Hayashi Y, Koshizaka T, Yagi K : Growth inhibition of glioma cells transfected with the human β -interferon gene by liposomes coupled with a monoclonal antibody. *Cancer Res* **50** : 7826-7829, 1990.
- 23) Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T : Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* **11** : 141-151, 1999.
- 24) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, Sasayama S, Mizoguchi A, Hiai H, Minato N, Honjo T : Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* **291** : 319-322, 2001.
- 25) Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T : A rheostat for immune responses : the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* **14** : 1212-1218, 2013.
- 26) Pardoll DM : Immunology beats cancer : a blueprint for successful translation. *Nature Immunol* **13** : 1129-1132, 2012.
- 27) Pollack A : Drug Helps Defense System Fight Cancer. New York Times, 2012. <https://www.nytimes.com/2012/06/02/business/drug-helps-immune-system-fight-cancer.html> (Retrieved May 30, 2015)
- 28) Pollack A : New Class of Drugs Shows More Promise in Treating Cancer (May 29, 2015). New York Times. <https://www.nytimes.com/2015/05/30/business/new-class-of->

- drugs-shows-more-promise-in-treating-cancer.html (Retrieved May 30, 2015)
- 29) Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, Rieger J, Wick A, Sepulveda J, Phuphanich S, de Souza P, Ahluwalia MS, Lim M, Vlahovic G, Sampson J : OS 10.3 Randomized Phase 3 Study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma : CheckMate 143. *Neuro Oncol* **19** (suppl 3) : iii21, 2017.
 - 30) Ribas A : Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* **366** : 2517-2519, 2012.
 - 31) Richter G, Krüger-Krasagakes S, Hein G, Hüls C, Schmitt E, Diamantstein T, Blankenstein T : Interleukin 10 transfected into Chinese hamster ovary cells prevents tumor growth and macrophage infiltration. *Cancer Res* **53** : 4134-4137, 1993.
 - 32) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT, Seipp CA, Simpson C, Reichert CM : Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* **313** : 1485-1492, 1985.
 - 33) Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA, Simpson C, Carter C, Bock S, Schwartzentruber D, Wei JP, White DE : Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **319** : 1676-1680, 1998.
 - 34) Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, Schreiber RD : IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* **410** : 1107-1111, 2001.
 - 35) Sharma P, Allison JP : The future of immune checkpoint therapy. *Science* **348** : 56-61, 2015.
 - 36) Sharpe AH, Freeman GJ : The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* **2** : 116-126, 2002.
 - 37) Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, Yokota H, Hatae M, Ohno T, Nagai Y, Mitsuhashi N, Ochiai K, Noda K : Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage II B-IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100 : a JGOG study. *Ann Oncol* **25** : 1011-1017, 2014.
 - 38) Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA : De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* **18** : e731-e741, 2017.
 - 39) Tepper RI, Pattengale PK, Leder P : Murine interleukin-4 displays potent anti-tumor activity in vivo. *Cell* **57** : 503-512, 1989.
 - 40) Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH : Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* **3** : 541-547, 1995.
 - 41) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M : Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* **366** : 2443-2454, 2012.
 - 42) Vauleon E, Avril T, Collet B, Mosser J, Quillien V : Overview of cellular immunotherapy for patients with glioblastoma. *Clin Dev Immunol* **2010** : pii : 689171, 2010.
 - 43) Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, Thompson CB, Bluestone JA : CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* **1** : 405-413, 1994.
 - 44) Watanabe Y, Kuribayashi K, Miyatake S, Nishihara K, Nakayama E, Taniyama T, Sakata T : Exogenous expression of mouse interferon gamma cDNA in mouse neuroblastoma C1300 cells results in reduced tumorigenicity by augmented anti-tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* **86** : 9456-9460, 1989.
 - 45) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, Thompson CB, Griesser H, Mak TW : Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl α -4. *Science* **270** : 985-988, 1995.

要 旨

癌免疫療法の新展開：免疫チェック阻害剤の歴史 —Programmed death-1 (PD-1) を中心に—

青木 友和

癌の免疫療法は、1890年代のColey toxinに始まり、1950年に入ると、Burnettらによって、免疫学的監視機構説が提唱された。1980年代初め、米国国立がんセンター（NCI）のローゼンバーグらは、LAK/CTL療法を提唱し、日本の脳神経外科グループもサイトカイン遺伝子導入療法で世界をリードした。しかし、この段階までは癌の免疫療法は、一般的には懐疑的な目でみられていた。1996年、JP. Allisonは、T細胞阻害分子（CTLA-4として知られている）の抗体遮断が、抗腫瘍免疫応答および腫瘍拒絶の増強をもたらし得ることを初めて示した。1992年に京都大学 本庶 佑の研究室において、Tリンパ球（T細胞）の細胞死誘導時に発現が強くなる遺伝子としてPD-1（programmed cell death 1）が単離・同定された。1999年に自己免疫疾患を起こすことが証明され、2000年に免疫チェックポイントであることが示された。そして、PD-1を中心とした免疫チェックポイント阻害剤によって癌免疫療法はブレイクスルーをきたして、癌治療体系に大きな変革を及ぼしている。しかし、膠芽腫などでは、PD-1抗体単剤では効果が不十分であり、他剤との併用療法が今後期待されている。

脳外誌 27：712-722, 2018