特集

「免疫チェックポイント阻害薬はがんの治療の未来をどう変えるか」

血液造血器腫瘍における免疫療法の展望

三浦 勝浩^{1,2)} 八田 善弘¹⁾ 武井 正美¹⁾¹⁾ 日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野²⁾ 日本大学板橋病院腫瘍センター

Advances in Immunotherapy for Hematological Malignancies

Katsuhiko MIURA^{1,2)}, Yoshihiro HATTA¹⁾ and Masami TAKEI¹⁾¹⁾ Division of Hematology and Rheumatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine²⁾ Cancer Center, Nihon University Itabashi Hospital

In recent years, advances in cancer immunology research have led to the development of immune checkpoint inhibitors for anticancer treatments against many types of malignant neoplasms. However, immunological approaches have already achieved great success in the treatment of hematological malignancies, due to their specificity. In this review article, we discuss hematological malignancies from the perspective of cancer immunology, along with the advancement of monoclonal antibodies since the advent of rituximab, and the development of immune checkpoint inhibitors.

Key words: monoclonal antibody, immune checkpoint inhibitor, bispecific T cell Engager (BiTE), nivolumab
モノクローナル抗体, 免疫チェックポイント阻害薬, Bispecific T cell Engager (BiTE), ニボルマブ

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2016; 75 (4): 167–170)

要旨 免疫チェックポイント阻害薬の登場以来、近年がん診療の領域において免疫腫瘍学の新たな知見が急速に積み重ねられているが、血液造血器腫瘍においては、その疾患特異性から悪性腫瘍に対する免疫学的アプローチが古くからとられ、多くの成功が収められている。本項では免疫治療における造血器腫瘍の特異性とその歴史に触れ、rituximabに始まるモノクローナル抗体療法の進歩と今後の展望について、また最近話題の免疫チェックポイント阻害薬の開発状況について概説する。

1. はじめに

がん治療における免疫療法は、1890年代に米国の外科医 William Coley が丹毒を発症した肉腫患者の腫瘍が消退した観察を元に Coley's toxin を開発して以来、その歴史は意外と長い¹⁾。また感染症による免疫反応が悪性腫瘍の増殖を抑制するという仮説は、1960年代にいわゆる丸山ワクチンを開発した本邦の皮膚科医丸山千里にも引き継がれ、以来数多くの免疫療法が悪性腫瘍に対する治療として試みられてきた。しかし固形腫瘍の領域における免疫療法は、例えば肝細胞癌切除後の養子免疫療法の効果を検証した研究のような数少ない例外を除き、21世紀初頭まではランダム化試験などの質の高い研究において明らかな効果を示すことができずにいた²⁾。よって固形がんの領域において免疫療法が、手術、化学療法、放射線療法の3大治療と並ぶには、免疫チェックポイント阻害剤の登場を待つ必要があった。しかしその

一方で、造血器腫瘍の領域は、これまでに免疫学的方法論に基づく治療が最も成功した分野であり、他の固形がんと比較してより多くの種類の免疫療法がすでに応用されている。そこで本稿では、まず免疫療法における造血器腫瘍領域の特異性にふれ、各種造血器腫瘍における抗体療法と免疫チェックポイント阻害薬の現状と展望について総説する。

2. 免疫療法における造血器腫瘍領域の特異性

造血器腫瘍に対する免疫療法を検討する上で臨床的な特徴として、そもそも免疫を担当する機能を持つ細胞の腫瘍であり、かつサンプリングが容易で多岐にわたる表面抗原の特性などの、様々な腫瘍免疫学的知見が得られやすいことが挙げられる。例えばこのような特性から、腫瘍細胞抗原を標的としたモノクローナル抗体がいち早く臨床応用されたが、現在ではこのような特定分子を標的としたモノクローナル抗体は数多くの薬剤が開発され、がん治療においてなくてはならないものとなっている。また我々血液・腫瘍内科医が、約半世紀にわたり白血病を代表とする種々の造血器腫瘍に対して行ってきた造血幹細胞移植は、それ自体に免疫療法の意味合いがあり、数多くの免疫腫瘍学的な知見が得られている。すなわち、同種移植においてはドナー由来の免疫細胞による殺白血球細胞 (GVL) 効果が数多くの研究で実証されており、移植後再発症例に対するリンパ球輸注 (DLI) がいくつもの病型に対して有効な治療として確立している。

また造血器腫瘍はこのような免疫反応性から、患者免疫の状態に応じて自然消退することがしばしば観察される。例えば我々のグループでも、リンパ腫に対して投与していた低容量エンドキサンを中止した症例において、治療関連骨髄異形成症候群が自然寛解したことを報告している³⁾。

3. B細胞腫瘍に対する抗体療法

各分化段階にあるB細胞表面の多くに発現するCD20を抗原としたマウス・ヒトのキメラ抗体であるrituximabは、がん治療において最も早くに成功したモノクローナル抗体である。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の高齢患者を対象に行われた従来のcyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone併用 (CHOP) 療法と、これらにrituximabを組み合わせたR-CHOP療法を比較した第3相試験において、後者による全生存率の大幅な改善が示されて以来、rituximab併用化学療法がB細胞性リンパ腫治療の主軸であり続けている⁴⁾。Rituximabの殺腫瘍効果は、T細胞を介した抗体依存性細胞障害作用 (ADCC) や、補体を介した補体依存性細胞障害作用 (CDC) による細胞破壊を誘導すると考えられているが、我々のグループはrituximabに耐性を獲得した細胞株において、後者の効果が減弱していることを報告している⁵⁾。抗CD20モノクローナル抗体は、現在ヒト型であるofatumumabが単剤で慢性リンパ性白血病に高い活性を持つことが示され、本邦でも承認されている⁶⁾。また開発段階にある新世代の抗CD20モノクローナル抗体obinutuzumabは、これまでの抗CD20モノクローナル抗体よりも高いADCCが誘導されるよう糖鎖が改良されており、その臨床効果が期待されている⁷⁾。

4. T細胞腫瘍とホジキンリンパ腫に対する抗体療法

Rituximabの登場によりB細胞リンパ腫の予後が改善した一方で、T細胞性リンパ腫やホジキンリンパ腫には、長らく有効なモノクローナル抗体がなかったため予後の改善が得られずにいたが、この数年で有望な薬剤がいくつか登場している。Mogamulizumabは成人T細胞白血病リンパ腫の多くと、そのほかにT細胞性リンパ腫の一部に発現するケモカイン受容体4 (CCR4) を抗原とし、ADCC活性を高めるために糖鎖を改変したモノクローナル抗体である。Mogamulizumabは本邦で開発され、CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫において、次いでCCR4陽性再発難治性末梢性T細胞リンパ腫、および皮膚T細胞性リンパ腫にその効果がみとめられ承認されている⁸⁻¹⁰⁾。本剤特有の有害事象として、制御性T細胞の活性低下等によると考えられる中毒性表皮壊死融解症 (TEN) や、Stevens-Johnson症候群といった重症皮膚障害がまれに起こることが知られているため、使用

にあたっては厳重な経過観察と、抗腫瘍薬の扱いに習熟した皮膚科医師との綿密な連携が必要である¹¹⁾。CD30はホジキンリンパ腫や未分化大細胞リンパ腫等で発現している表面抗原であり、以前より理想的な治療標的として、いくつかのモノクローナル抗体が開発されていたが、初期に開発されたものにはいずれも十分な効果がみられなかった。その様な背景のなか、低い毒性にもかかわらず有効な臨床効果を示したのが、CD30に対するモノクローナル抗体に微小管阻害作用を持つモノメチルアウリスタチンEを結合させたbrentuximab vedotinである¹²⁾。本邦においても、まずはCD30陽性再発難治性ホジキンリンパ腫に、次いでCD30陽性再発難治性未分化大細胞リンパ腫に高い活性が認められたため承認されている^{13,14)}。

5. 多発性骨髄腫に対する抗体療法

これまでに抗体療法がなかった多発性骨髄腫においても、有望なモノクローナル抗体が海外または本邦で開発段階にある。形質細胞に広く分布するsignaling lymphocytic activation molecule F7を標的としたelotuzumabは、免疫調整薬であるlenalidomideおよびdexamethasoneとの併用で高い活性を示し、現在ランダム化試験での検証が行われている¹⁵⁾。また骨髄腫細胞に強く発現するCD38に対するヒト型IgG1モノクローナル抗体であるdaratumumabは、第I/II相試験で良好な効果と、低い毒性から画期的な結果が得られており、その導入が期待されている¹⁶⁾。

6. Bispecific T cell Engager (BiTE)

T細胞表面のCD3特異的抗体と腫瘍表面の標的特異抗体に由来する2つの可変領域を融合させるBispecific T cell Engager (BiTE) と呼ばれる新たな技術により、腫瘍細胞と腫瘍細胞障害を行うエフェクター細胞を、物理的に引き合わせて殺腫瘍効果を高めるという新たな試みが始まっている。なかでもCD3とCD19の二重特異抗体であるblinatumomabは、再発難治性の前駆型B細胞性急性リンパ芽球性白血病を対象とした第II相試験で非常に高い活性が示されており、今後の導入が期待されている^{17,18)}。

7. 免疫チェックポイント阻害薬

近年、臨床腫瘍学の領域において、悪性黒色腫を皮切りに免疫チェックポイント阻害療法の開発が急速に進んでいる。これは腫瘍細胞が免疫監視機構から逃れるための抑制系シグナルを遮断することで、腫瘍抗原特異的なT細胞の活性化・細胞障害を誘導し、腫瘍の縮小・維持を図るものである。なかでもProgram Death-1 (PD-1) に対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であるnivolumabは、代表的な免疫チェックポイント阻害薬と

して最も開発が進んでいる薬剤であり、本邦でもすでに切除不能悪性黒色腫と再発難治性肺非小細胞がんに承認されている。これら免疫チェックポイント阻害薬の最大の特徴は、臓器横断的に多くのがん腫に活性を持つことにありと言える¹⁹⁾。特に造血器腫瘍においては、nivolumab は濃厚な前治療歴のある再発難治性古典的ホジキンリンパ腫患者 23 例に対し完全寛解割合 17%、部分寛解割合 70%、24 週での無増悪生存割合 87% と、画期的な治療成績を示し、これまで unmet medical need であった自家移植および brentuximab vedotin による治療後再発難治性ホジキンリンパ腫の、有望な治療選択肢として期待されている²⁰⁾。また別の PD-1 阻害薬である pidilizumab も単剤で再発難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫において、また rituximab との併用で再発難治性ろ癌性リンパ腫において高い活性が示されており、今後の応用が期待されている^{21,22)}。以上のほか、もう一つの PD-1 阻害薬である pembrolizumab、細胞障害性 T リンパ球関連抗原 4 (CTLA4) 阻害薬である ipilimumab、または PD-1 のリガンドである PD-L1 に対するモノクローナル抗体などが、造血器腫瘍においても精力的に開発が進められている。

8. おわりに

造血器腫瘍における新たな免疫療法は、患者に大きな恩恵をもたらしている一方、これらの薬剤により起こりうる重症感染症や B 型肝炎再活性化などの有害事象にも十分に注意しなければならない。また最近新たに登場した免疫チェックポイント阻害薬には、これまでの殺細胞薬やモノクローナル抗体では経験することのなかった“免疫関連有害事象”と呼ばれる自己免疫疾患様の有害事象が起こることが知られ、これらの薬剤を扱う腫瘍内科医や各診療科医師は、これら免疫療法の特性を十分に理解する必要がある。また、血液造血器領域における免疫治療については、上記に挙げた薬剤のほかにも Chimeric antigen receptor-modified T cells を用いた養子免疫療法や、様々ながんワクチンが開発、応用段階にあり、それらの臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994; **64**: 529–564.
- 2) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2000; **356**: 802–807.
- 3) Nakagawa Y, Miura K, Yamazaki T, et al. A case of treatment-related myelodysplastic syndrome spontaneously resolved by drug discontinuance. *Int J Hematol* 2010; **91**: 530–533.
- 4) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 235–242.
- 5) Takei K, Yamazaki T, Sawada U, et al. Analysis of changes in CD20, CD55, and CD59 expression on established rituximab-resistant B-lymphoma cell lines. *Leuk Res* 2006; **30**: 625–631.
- 6) Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 1749–1755.
- 7) Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1101–1110.
- 8) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 837–842.
- 9) Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1157–1163.
- 10) Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol* 2015; **169**: 672–682.
- 11) Ishida T, Ito A, Sato F, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2013; **104**: 647–650.
- 12) Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1812–1821.
- 13) Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2183–2189.
- 14) Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2190–2196.
- 15) Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1953–1959.
- 16) Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1207–1219.
- 17) Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 57–66.
- 18) Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 4134–4140.
- 19) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2443–2454.
- 20) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade

- with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; **372**: 311–319.
- 21) Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 4199–4206.
- 22) Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 69–77.
-