

関西実験動物研究会 第 141 回研究会

がん免疫療法における免疫制御分子 PD-1 の基礎と臨床

「PD-1/PD-L1 の臨床応用」

京都大学医学部附属病院 産科婦人科 瀧西潤三

1992 年 PD-1 発見の後、本庶教授や門下の研究者の数多くの輝かしい基礎研究から 25 年以上を経て、PD-1 経路阻害薬（抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体）は手術療法、化学療法、放射線治療に続く第 4 のがん治療薬として確固たる地位を築きつつある。現在本邦では、抗 PD-1 抗体ニボルマブ（オプジーボ）が悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎がん、胃がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、悪性胸膜中皮腫に、同ペンブロリズマブ（キイトルーダ）が悪性黒色腫、非小細胞肺癌（単剤、化学療法併用）、ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、高頻度マイクロサテライト不安定性がん、抗 PD-L1 抗体アベルマブがメルケル細胞がん、同アテゾリズマブおよびデュルバルマブが非小細胞肺癌に対して、それぞれ薬事承認を受けている。また、ニボルマブと抗 CTLA-4 抗体イビリムマブの併用療法についても腎がんおよび悪性黒色腫で薬事承認されている。

これら PD-1 経路阻害薬の臨床応用に向けた黎明期の 2011 年より、当科では免疫ゲノム医学教室（本庶教授）との共同研究によりプラチナ抵抗性卵巣癌を対象に世界で初めてニボルマブを用いた医師主導第 II 相治験を行った。その結果、完全寛解（CR）2 例、部分奏効（PR）1 例を含む奏効率 15% で、これら CR2 症例は無治療で 5 年以上無治療・無再発生存している。現在、さらにプラチナ抵抗性再発卵巣癌に対するニボルマブの適応拡大に向けた NINJA 試験（第 II、第 III 相試験）へと展開している。

このような PD-1 経路阻害薬の臨床応用が進む中で、様々な課題も見えており、今後より効果的な治療戦略を行うためには、1) 患者選択や治療効果を予測するバイオマーカー探索は急務であり、さらに 2) 同薬剤との併用療法で有望となる治療法を探索することも必要である。また一方で 3) 重篤な免疫関連の副作用対策や、4) 高額な同薬剤の治療期間を短縮するためのマーカー探索や試験デザインの検討などが求められている。そして単に臨床試験結果の優劣だけで PD-1 経路阻害薬の評価を終えるのではなく、同薬剤を投与された患者検体（臨床検体）を用いた基礎研究（リバーストランスレーショナルリサーチ）を行ない、治療効果や副作用に関する詳細は解析を行うとともに、さらに新たな治療選択や最適な併用療法開発を目指した基礎研究から臨床への橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）につなげるという、いわゆるリサーチサイクルを繰り返すことによって、より洗練されたがん治療法として発展し、多くのがん患者を救うことにつながると思われる。