

町医者だより

平成29年11月号

オブジーボとヤーボイ

がん治療に革命的役割を果たす免疫チェックポイント阻害剤は、免疫の仕組みを応用したものです。今回はその話題です。

オブジーボ

T細胞（リンパ球）による細胞障害性は抗原ペプチドをT細胞側のT細胞受容体（TCR）と腫瘍ないし正常細胞上の組織適合遺伝子複合体（MHC）が共有することで非自己と認識し攻撃します。がん細胞ではこの抗原ペプチドをネオアンチゲン（新生抗原、新規抗原、あるいは腫瘍特異的変異抗原）と呼んでおり、がん細胞独自の遺伝子変異に伴い新たに作られるようになった変異抗原で、正常細胞には発現せずがん細胞のみに発現するものです。ところが実際はT細胞による抗腫瘍細胞障害性は限定的なものになってしまいます。その一つの理由は腫瘍ないし正常細胞が産生するPD-L1（特定の受容体に特異的に結合するリガンドと呼ばれている物質の一種）がT細胞上のPD-1（プログラム細胞死-1）と呼ばれる受容体と結合していると腫瘍（ないし正常細胞）は自己と認識されT細胞から攻撃されないからです。このように自己と非自己をチェックしているのでT細胞上のPD-1のような蛋白を免疫チェックポイント蛋白と言います。

オブジーボ（ニボルマブ）はこのPD1をブロックする抗体で抗PD1抗体と呼ばれており、PD1とPD-L1結合を阻害することでT細胞の抗腫瘍効果が高まります。同様のコンセプトが、がん細胞上に発現しているPD-L1に対する抗体を用いることでPD-L1とPD-1の結合を阻止すれば抗腫瘍効果を得られるのではないかという考え方です。実際PD-L1抗体（デュルバルマブ、日本未承認）が病期分類III期の非小細胞がん患者に有効だったとの報告がニューイングランド医学雑誌の今年の11月16日号にありました。オブジーボは報道や新聞で既にご存知の方も多いと思いますがとても高額で医療保険制度の破綻が危惧されます。がん組織のPD-L1陽性細胞が50%を越えれば使用するとといった提言がなされていますが日本でどこまで徹底しているか知りません。

もう一つ注目すべき点はがん細胞が作るネオアンチゲンに関してです。ネオアンチゲンが多種多様にできればできるほどT細胞は非自己と認識します。ニューイングランド医学雑誌の本年10月12日号の巻頭言にこれまでのように肺がんとか大腸がんとか組織型による適応ではなく、ネオアンチゲンの発現の量と質の指標としてマイクロサテライト不安性が高い（MSI-H）あるいはミスマッチ修復が欠損した（dMMR）がん細胞でネオアンチゲンの発現が良好で、T細胞が非自己と認識しやすくなることから癌の組織型を問わずオブジーボが使用できるようにアメリカの厚生労働省に当たるFDAが承認したことが記事になっていました。

ヤーボイ

もう一つ重要な分子がT細胞上に発現するCTLA-4と呼ばれる分子（受容体）です。樹状細胞という抗原提示細胞を介するT細胞の活性化に関与する受容体で腫瘍ないし正常細胞上のB7というリガンドと結合することでT細胞の活性化に抑制的に働いています。CTLA-4をブロックすればT細胞の活性化につながります。抗CTLA-4抗体がヤーボイ（イピリムマブ）です。悪性黒色腫（メラノーマ）での報告が多いですが、近年オブジーボとヤーボイの併用療法も報告されています。免疫チェックポイント蛋白はまだたくさんあって今後さまざまな阻害剤が上市されることになり、がん治療の本幹をなす可能性が高いです。

<発行・お問合せ先>

おおわだ内科呼吸器内科

院長 大和田 明彦

市川市南八幡4-7-13

シャポール本八幡2階

JR本八幡駅南口(シャポール改札口)

2分ミスタードーナツ並び

ヘアサロンAsh向かいビル2階

電話 047-379-6661

おおわだ
内科
呼吸器内科