

文献紹介

抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1 抗体併用療法において TNF 阻害薬の予防的投与は抗腫瘍効果を抑制することなく免疫関連有害事象を軽減させる

悪性腫瘍に対する抗 PD-1 抗体(ニボルマブ)と抗 CTLA-4 抗体(イピリムマブ)併用免疫療法は、進行期悪性黒色腫や腎細胞癌において高い奏効率を示す一方で、重篤な免疫関連有害事象がしばしば問題となる。特に頻繁に起こるのが大腸炎であり、投薬中止やステロイド治療で難治な場合、TNF 阻害薬の使用が検討される。著者らは併用免疫療法において予防的 TNF 阻害剤投与が免疫関連有害事象を軽減するか、またその際に抗腫瘍活性へ与える影響を明らかにするために、マウスを用いた研究を行った。その結果、腸炎モデルにおいて TNF 阻害薬の予防投与は、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体によって増悪する大腸炎を抑制することがわかった。さらに腫瘍マウスにおいて予防的 TNF 阻害剤が併用免疫療法による抗腫瘍活性を阻害しないだけでなく、むしろ活性化を促進し、腫瘍微小環境におけるがん抗原特異的 CD8⁺T 細胞の生存率を増加させることを明らかにした。これらのマウスデータのヒトへの臨床的応用を検討するために、著者らはヒト大腸癌細胞株を免疫不全マウスに移植したゼノグラフトモデルを用いて検証した。まず、機能性リンパ球を欠くマウスにヒト末梢血単核球を注入し腸炎や

肝炎を引き起こすヒト化マウスモデルを作製し、併用免疫療法を行うと腸炎や肝炎の病態が悪化するが、予防的 TNF 阻害薬によって改善されることを確認した。このヒト化マウスにヒト大腸癌を移植したモデルにおいて、エタネルセプト(TNF 阻害薬)の予防投与はニボルマブとイピリムマブ併用治療後の大腸炎を改善し、かつ抗腫瘍効果が維持されていることを示した。

本研究では、TNF 阻害薬の予防的投与が抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体併用療法における有効性と毒性を分離し、治療の転帰を改善する可能性が示された。

Perez-Ruiz E, et al: Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy. *Nature* 569: 428-432, 2019

(慶應義塾大学 平井 郁子)