

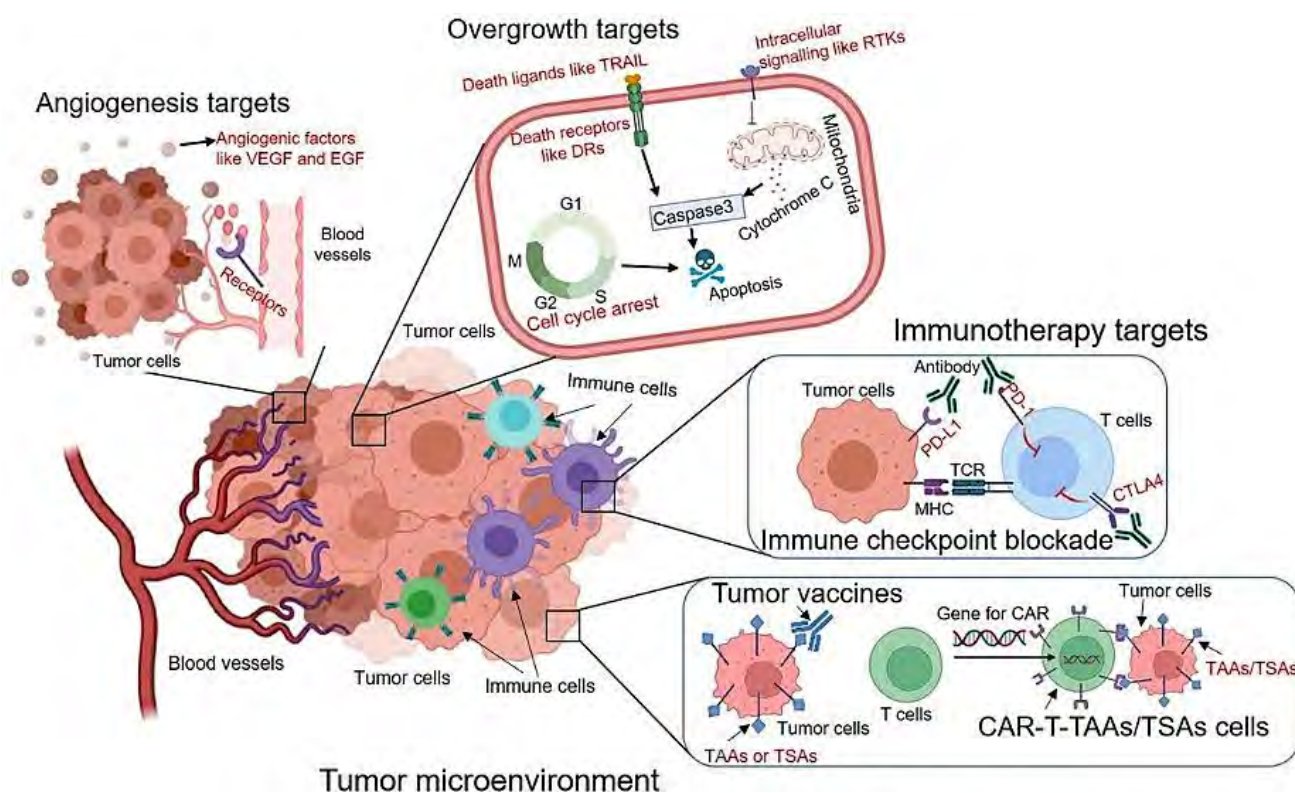
分子標的薬を理解する

—分子標的薬をシンプルなイメージから実践的に理解する—

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology

University of California San Francisco (UCSF) School of Medicine



本資料は医学生低学年から看護師・研修医向けに、分子標的薬の基礎から応用までをわかりやすく解説しています。がん治療の歴史とともに、従来の殺細胞性抗がん薬と比較した分子標的薬の特徴や、副作用の軽減、安全性・有効性の向上について述べ、抗体薬と小分子薬の違いや命名法も説明しています。また、がん細胞だけでなく血管内皮細胞をターゲットとする薬剤の役割についても言及し、最新のがん治療における分子標的薬の重要性を強調しています。

1. 分子標的薬とは

1.1 分子標的薬と他の抗がん薬の違いターゲットに特異的に作用する

がん薬物療法においては、はじめに殺細胞性の抗がん薬が臨床に登場し、長い歴史のなかで多くの薬剤が開発されてきました。殺細胞性の抗がん薬は、細胞の核内で DNA 合成や細胞増殖にかかわる分子に作用し、細胞の分裂や増殖を阻害することで効果を発揮します。しかしながら、活発に増殖、分裂する正常細胞に対しても毒性を示すことから、副作用などによる患者さんへの身体的負担も高いものでした。

その後、分子標的薬が開発されました。分子標的薬の殺細胞性抗がん薬との大きな違いは作用の仕方です。分子標的薬は、がん細胞の増殖に関与する増殖因子や、増殖因子の受容体、細胞内シグナル伝達物質など、固有の標的分子に対して特異的に作用します。そのため、正常細胞への影響が小さく副作用の軽減が期待される薬剤です。

さらに、分子標的薬により治療成績も向上するたくさんの報告があり、安全性だけでなく有効性の面でもがん治療に大きく貢献しています。

1.2 高分子型の抗体薬と低分子型の小分子薬抗体薬は細胞外、小分子薬は細胞内で作用

分子標的薬は「抗体薬」と「小分子薬」の2つに大別されます。抗体薬と小分子薬は、分子量の大きさ、標的の場所がそれぞれ異なります。分子標的薬は似たような名称が意外と多いですが、識別する上で語尾の「ニブ」か「マブ」が大きな違いとなります（表1）。

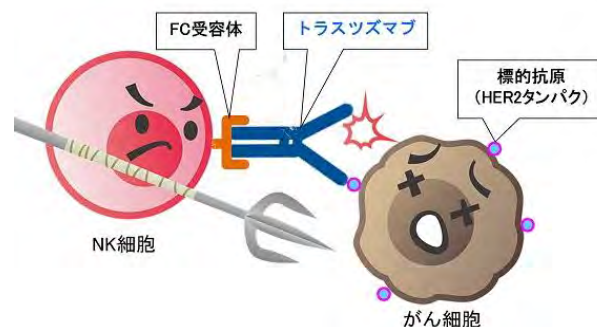
表1 抗体薬と小分子薬

	抗体薬	小分子薬
分子の大きさ	大きい(高分子型)	小さい(低分子型)
標的の場所	細胞外:リガンド 膜受容体 膜上分化抗原	細胞内:シグナル伝達分子 プロテアーゼ分子 核内分子
名称	mab(～マブ) マウス抗体:～omab(～モマブ) キメラ抗体:～ximab(～シマブ) ヒト化抗体:～zumab(～ズマブ) ヒト抗体:～umab(～ムマブなど)	～nib(～ニブ)

用語解説

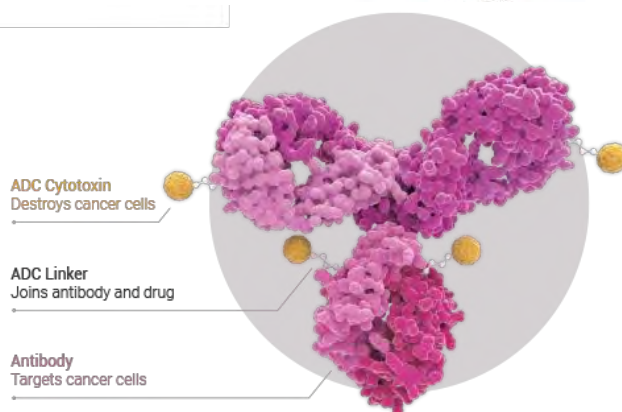
抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)

抗体依存性細胞傷害 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) は、モノクローナル抗体 (mAbs) が腫瘍抗原を認識して結合し、これにより免疫細胞、特にナチュラルキラー (NK) 細胞による腫瘍細胞の殺傷が増強される免疫反応



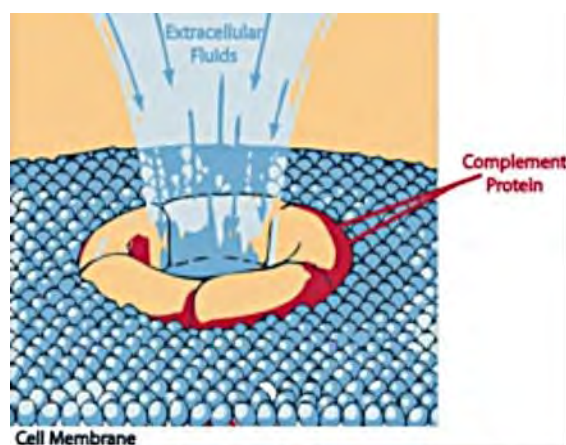
抗体薬物複合体(ADC)

抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate) は、化学的リンカーを介してがんを標的とした細胞傷害性薬物 (ペイロード) を持つヒト化 / ヒトモノクローナル抗体で構成されています。ADC は腫瘍に対する高い選択性と毒性を示します。



補体依存性細胞傷害作用(CDC)

補体依存性細胞傷害 (CDC) は、抗体ががん細胞などの標的表面上に結合し、血中タンパク質である「補体」を活性化させて細胞膜に穴 (膜侵襲複合体: MAC) を空け、直接溶解・殺傷する免疫機序です。抗体医薬品の主要な作用機序であり、主に IgG1 や IgG3、IgM 抗体によって効率的に誘導されます。



補体系が活性化されると膜侵襲複合体 (MAC) により侵入病原体 (細菌) は穴をあけられる。

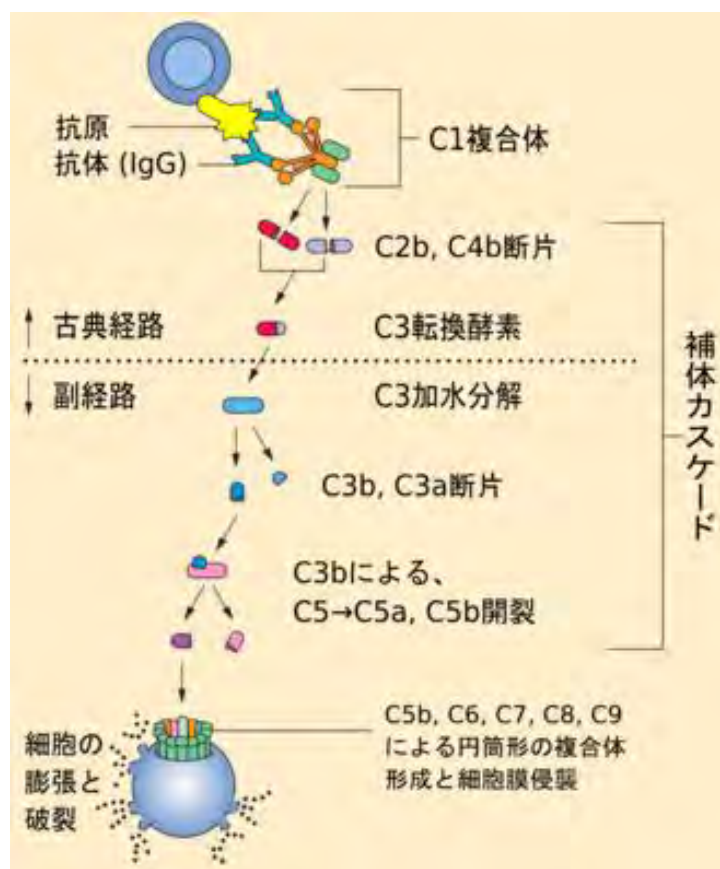
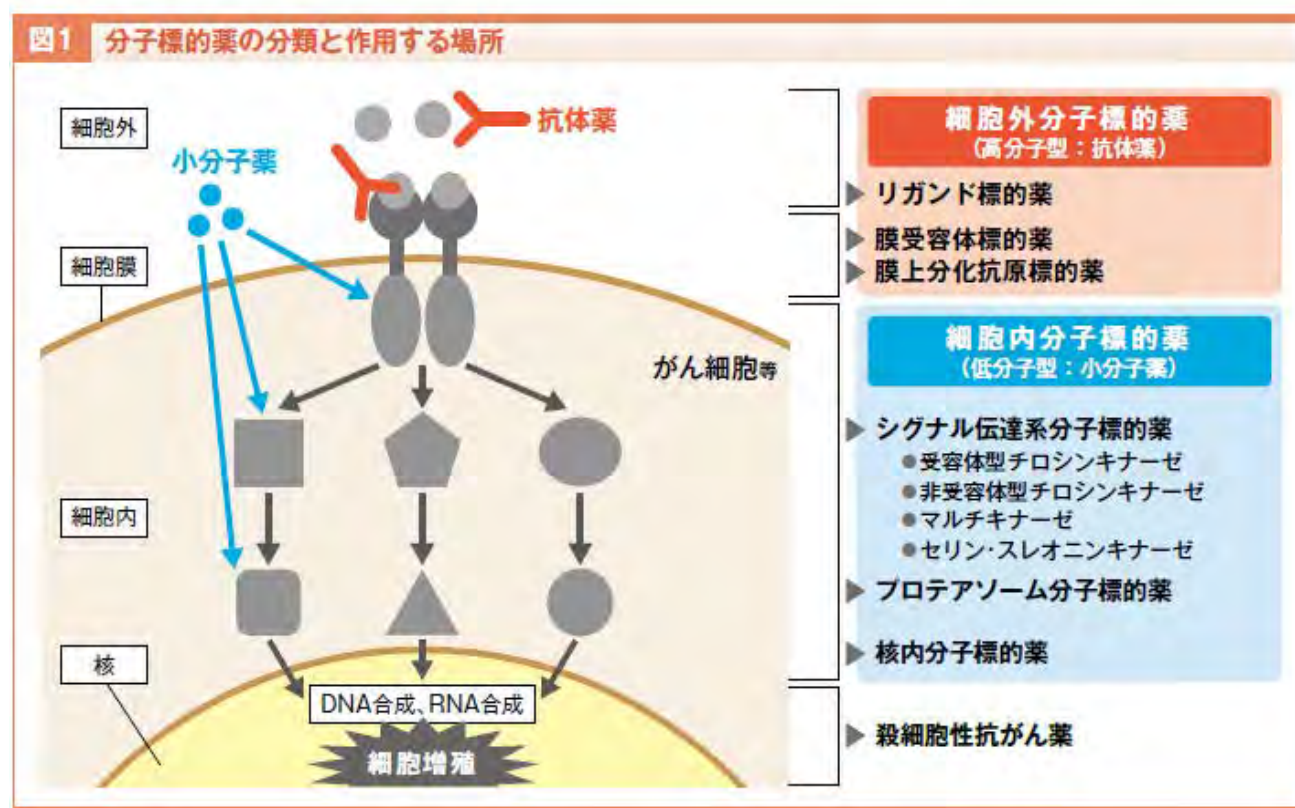


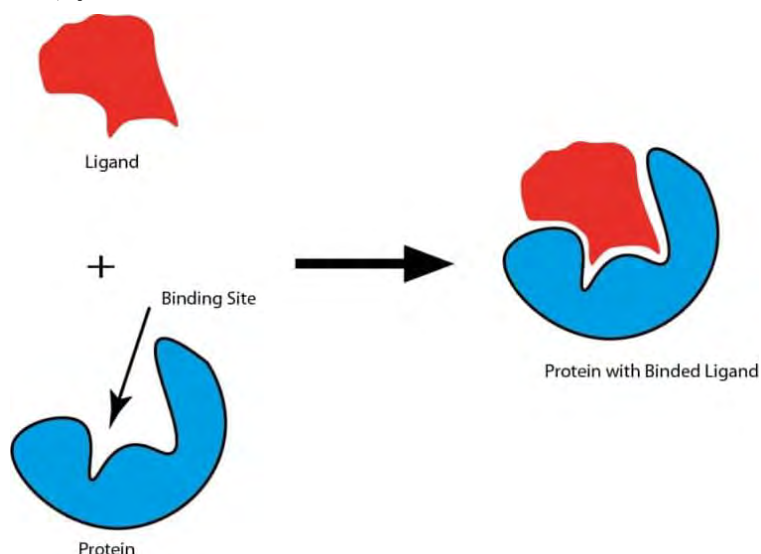
図1は分子標的薬の分類についてのイメージ図です。分子標的薬を理解し活用していくために、まずは、このような視覚的なイメージを頭に入れることが非常に重要です。



用語説明

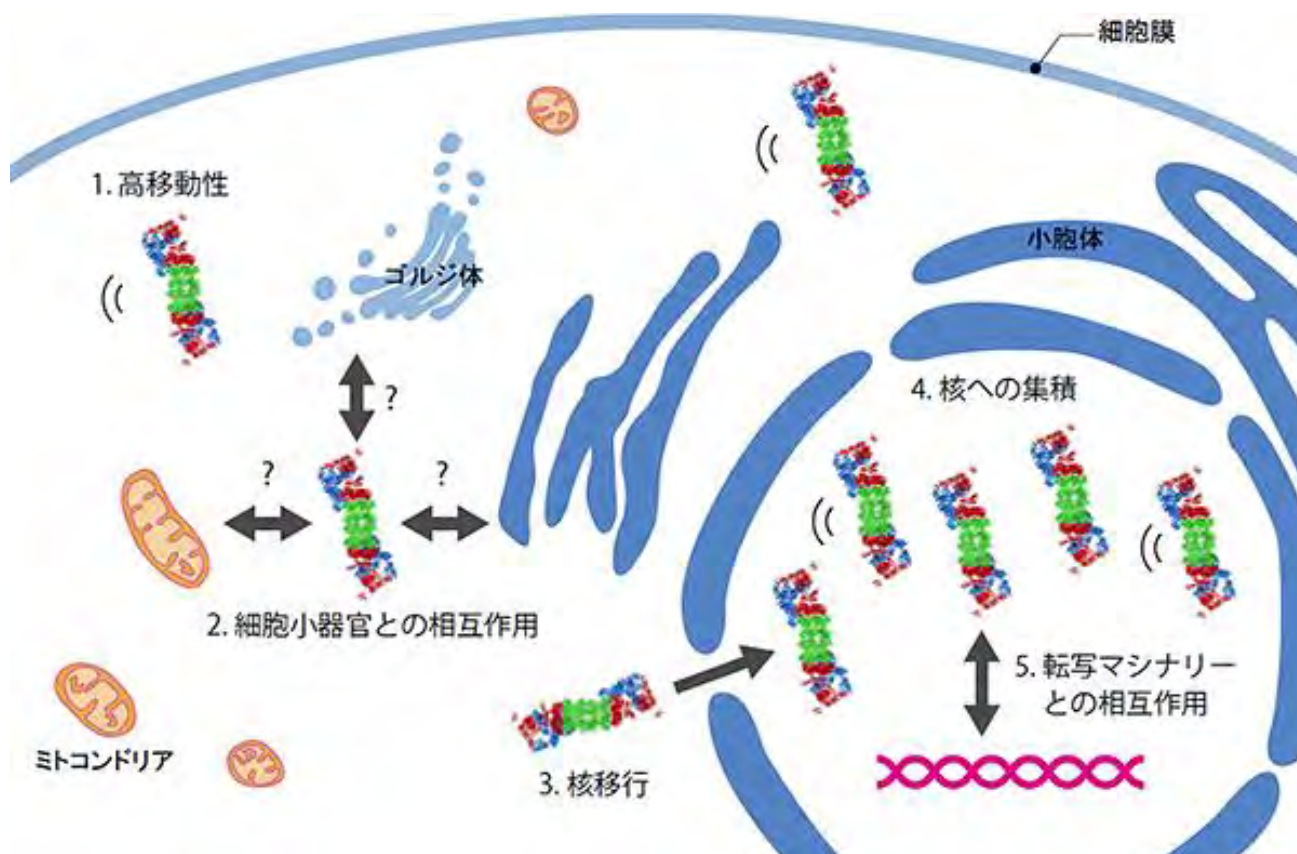
リガンド

Ligand とは、生体内において受容体（レセプター）やタンパク質などの特定の物質に特異的に結合する分子のことです。受容体を「鍵穴」とすると、リガンドは「鍵」の役割を果たし、結合することで信号を細胞内に伝え、特定の生物学的反応を誘発します。



プロテアソーム

細胞内で不要・異常になったタンパク質に「ユビキチン」という目印を付け、それを認識して選択的に分解する巨大な酵素複合体です。役割を終えたタンパク質や、構造異常（ミスフォールド）を起こした有害なタンパク質を特異的に分解・除去します。真核細胞の内部に存在し、アミノ酸に分解して再利用することで細胞内の恒常性（タンパク質品質）を維持しています。



1. 細胞質で完成したプロテアソームは速い拡散運動で細胞全体に広がる
2. さまざまな細胞質の細胞小器官と相互作用しながら拡散する。
3. 横になって核膜孔を通過して核内まで運ばれる。
4. 核内にプロテアソームが集積する
5. 核内では転写因子と常に相互作用している。

ゴルジ体

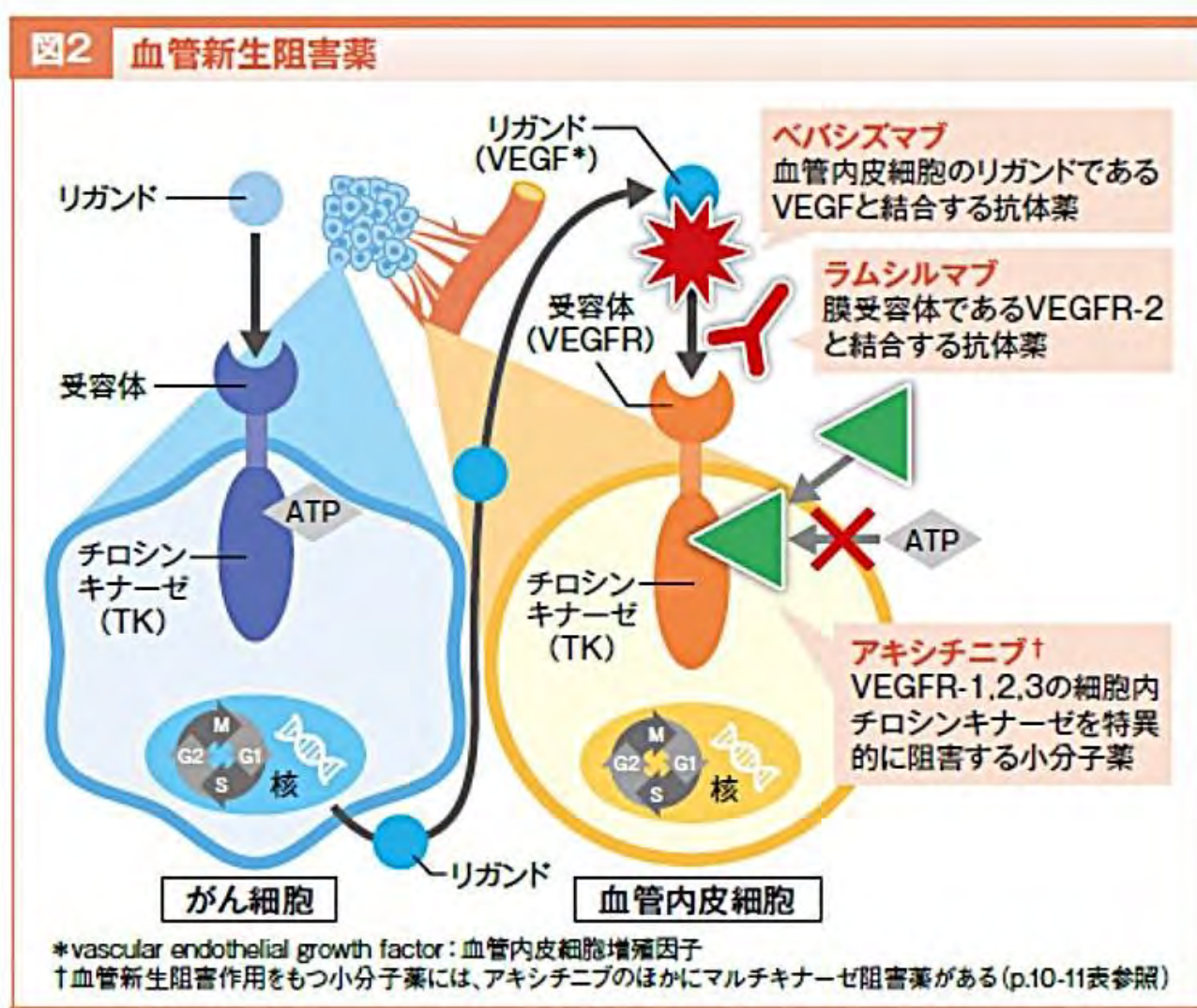
(Golgi apparatus/complex) は、真核細胞に存在する膜小器官（オルガネラ）で、小胞体から送られてきたタンパク質や脂質に糖鎖付加などの修飾を施し、目的地別に仕分けて細胞外や細胞内の各所へ送り出す「細胞の物流センター」です。扁平な袋（システルネ）が数層に重なった構造を持ち、細胞の分泌活動において中心的な役割を果たします。

1.4 ターゲットはがん細胞だけではない血管内皮細胞に作用し、栄養や酸素の供給を絶つ

分子標的薬の中には、がん細胞に作用してその増殖を抑制するものだけでなく、血管内皮細胞に作用して血管新生を抑制するものもあります。

がん細胞というのは、活発に増殖すべく、たくさんの栄養や酸素を得るための血管を新しく作り始めます。この血管新生の過程を分子標的薬で阻害することにより、血管からがん細胞への栄養供給機能を低下させます。血管新生阻害薬のイメージとして、敵の城を攻略するために食糧などの給経路を絶つ「兵糧攻め」に例えられることがあります。

がん細胞に作用する薬剤と同様に、血管内皮細胞に作用する血管新生阻害薬にも、抗体薬（リガンドや膜受容体を阻害）と小分子薬（細胞内でのシグナル伝達経路を阻害）があります（図2）。



2. 膜上分化抗原を標的とし増殖因子と受容体結合を阻害する抗体薬

2.1 抗体医薬

抗体薬は、細胞外でがん細胞の増殖にかかわるリガンドや受容体に結合して抗腫瘍効果を示します。また、血液がんで特異的に発現する膜上分化抗原を標的として作用するものもあります。

用語解説

RAS 遺伝子(ラス遺伝子)

細胞の増殖・分化・生存を制御する Ras タンパク質をコードする「がん遺伝子」です。**KRAS、NRAS、HRAS の 3 種類があり、これに変異が生じると細胞が異常増殖し、がん(特に肺・膵・大腸がん)が発生・進行しやすくなります。**大腸がんでは治療薬(抗 EGFR 抗体薬)の効き目を予測する検査(RAS 遺伝子検査)に用いられます。(※ **がん遺伝子:異常をきたすと悪性腫瘍の原因になる遺伝子**)

抗 EGFR 抗体

抗 EGFR 抗体は、細胞外の**上皮成長因子受容体(EGFR)**と結合することで、**上皮成長因子(EGF)**と受容体の結合を阻害します(図 3)。EGFR から細胞内への増殖シグナルの伝達を抑制することにより抗腫瘍効果を示します。

抗 EGFR 抗体薬を使用する際、**RAS 遺伝子**や**KRAS 遺伝子**の変異型では効果が消失するため、投与前には遺伝子検査を実施します。**セツキシマブ**は RAS 遺伝子野生型の大腸癌と頭頸部癌、**パニツムマブ**は KRAS 遺伝子野生型の大腸癌が適応となっています。副作用として**インフュージョン・リアクション**や発疹などが生じることがあります。

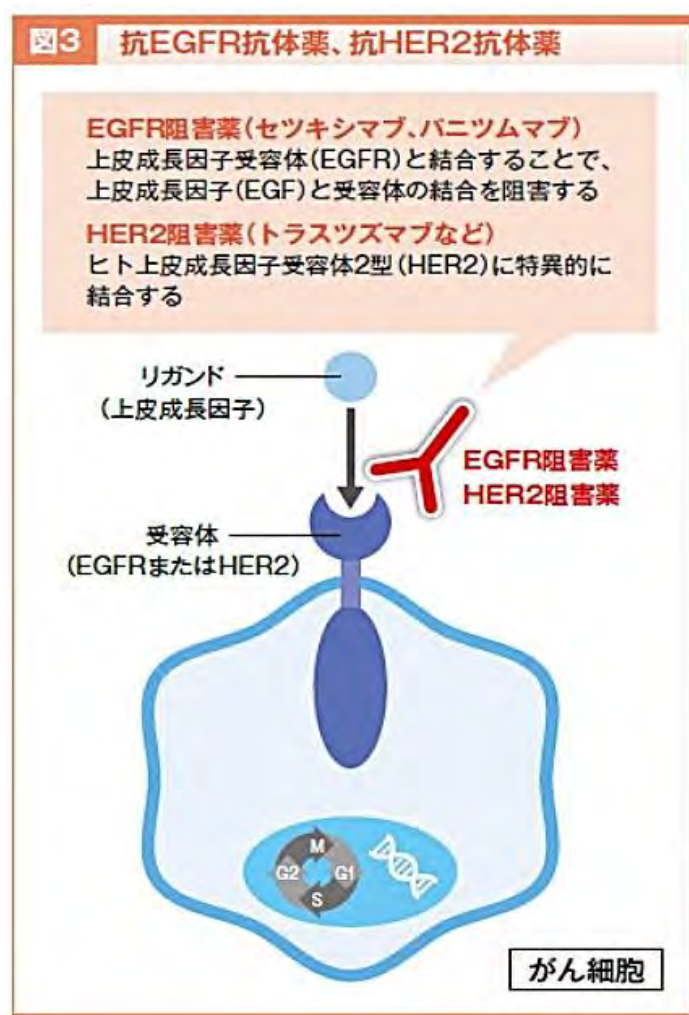
抗 HER2 抗体

抗 HER2 抗体は、**ヒト上皮成長因子受容体 2 型(HER2)**に特異的に結合する抗体で(図 3)、HER2 陽性の乳癌、胃癌などに適応があります。可逆性ではあるものの心毒性があるため、アントラサイクリン系薬剤との併用は注意が必要です。

トラスツズマブは HER2 受容体に結合しますが、結合した抗体薬に対して免疫細胞が集まり**抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)**が起こることによって抗腫瘍効果を示します。

ペルツズマブは HER2 受容体に結合することにより、受容体の活性化に必要なダイマー形成を阻害します。トラスツズマブと同様に、ADCC による効果もあります。

抗 HER2 抗体に殺細胞性の薬剤を結合させた**抗体薬物複合体(ADC)**も開発されています。トラスツマブにエムタンシンを結合させた**トラスツズマブエムタンシン**は、トラスツズマブと同様の機序による抗腫瘍効果とともに、エムタンシンの殺細胞作用による効果もあります。このほか、トラスツズマブにトポイソメラーゼ I 阻害剤を結合した**トラスツズマブデルクステカン**もあります。



インフュージョン・リアクション

(IRR: Infusion Related Reaction、輸注反応)は、分子標的薬や抗体医薬の点滴投与中～24時間以内に起こる、発熱・悪寒・頭痛・呼吸困難などの有害反応です。アレルギーとは異なる機序で生じることが多く、特に初回投与時によく見られます。別名として「輸注反応」「インフュージョン・リアクション」などと呼ばれます。

CCR4(CCケモカイン受容体4)

CCR4は、主に皮膚指向性メモリーT細胞、Th2細胞、制御性T細胞の表面に発現する受容体です。白血球の遊走に関与し、成人T細胞白血病(ATL)や皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)などの細胞表面に約90%高発現する分子標的薬です。このため抗体医薬「モガムリズマブ(ポテリジオ)」の標的薬、診断のための検査項目として重要です。

モガムリズマブ: 抗CCR4ヒト化モノクローナル抗体であり、ADCC活性(抗体依存性細胞傷害活性)により、CCR4陽性腫瘍細胞を効率的に障害します。

皮膚指向性メモリーT細胞

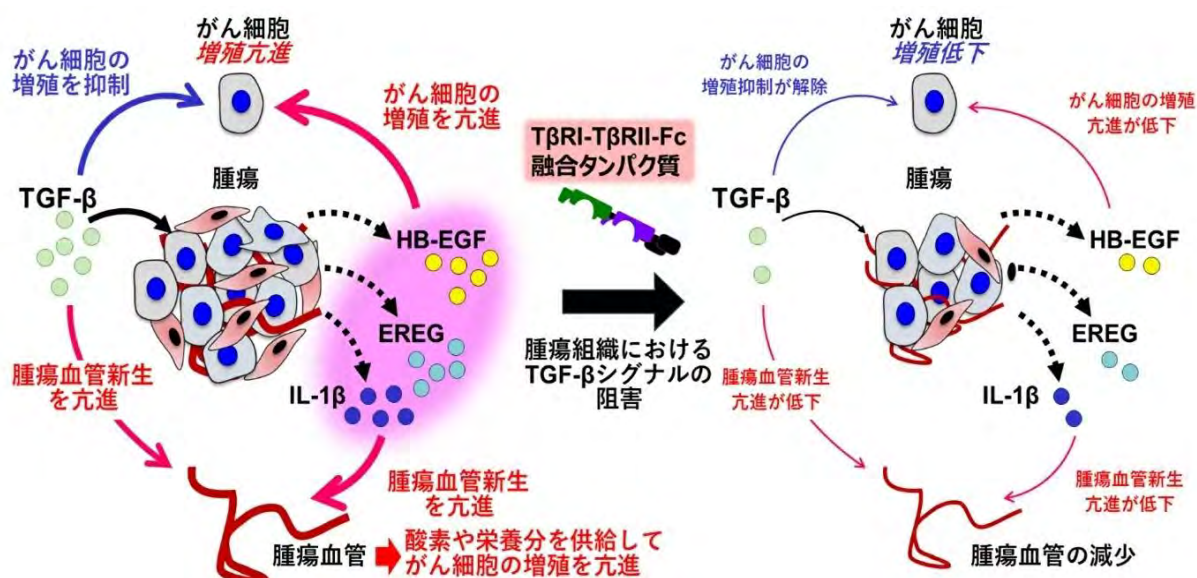
皮膚指向性メモリーT細胞（特に「**皮膚常在性メモリーT細胞**：Skin-resident memory T cells, **TRM細胞**」）とは、過去に感染したウイルスや炎症を起こした皮膚の情報を記憶し、血液中を循環せずに皮膚に長期滞在して、再び同じ原因に遭遇した際に迅速な防御応答を行うT細胞のことです。この細胞は、アトピー性皮膚炎や乾癬などの慢性皮膚疾患が、治癒したはずの「同じ場所」で何度も再発する原因となっていることが近年の研究で明らかになっています。

Th2細胞

ヘルパーT細胞のサブセット（亜群）で、主に液性免疫を活性化し、寄生虫排除やアレルギー反応に関与する免疫細胞です。インターロイキン-4 (IL-4)、IL-5、IL-13などのサイトカインを分泌し、B細胞の抗体産生（特にIgE）や好酸球の活性化を誘導します。

TGF- β

TGF- β (Transforming Growth Factor β :形質転換増殖因子- β)は、細胞の増殖、分化、アポトーシス（細胞死）、免疫制御、創傷治癒などを幅広く調節する多機能な分泌性タンパク質(サイトカイン)です。生体の恒常性維持に不可欠ですが、異常な活性化は癌の転移、線維症、免疫疾患を引き起こす「両刃の剣」として知られています。TGF- β シグナルの異常な活性化は、がんの悪性化(浸潤や転移)を誘導することが知られており、そのシグナルの阻害は、がんの治療に有効であると考えられています。



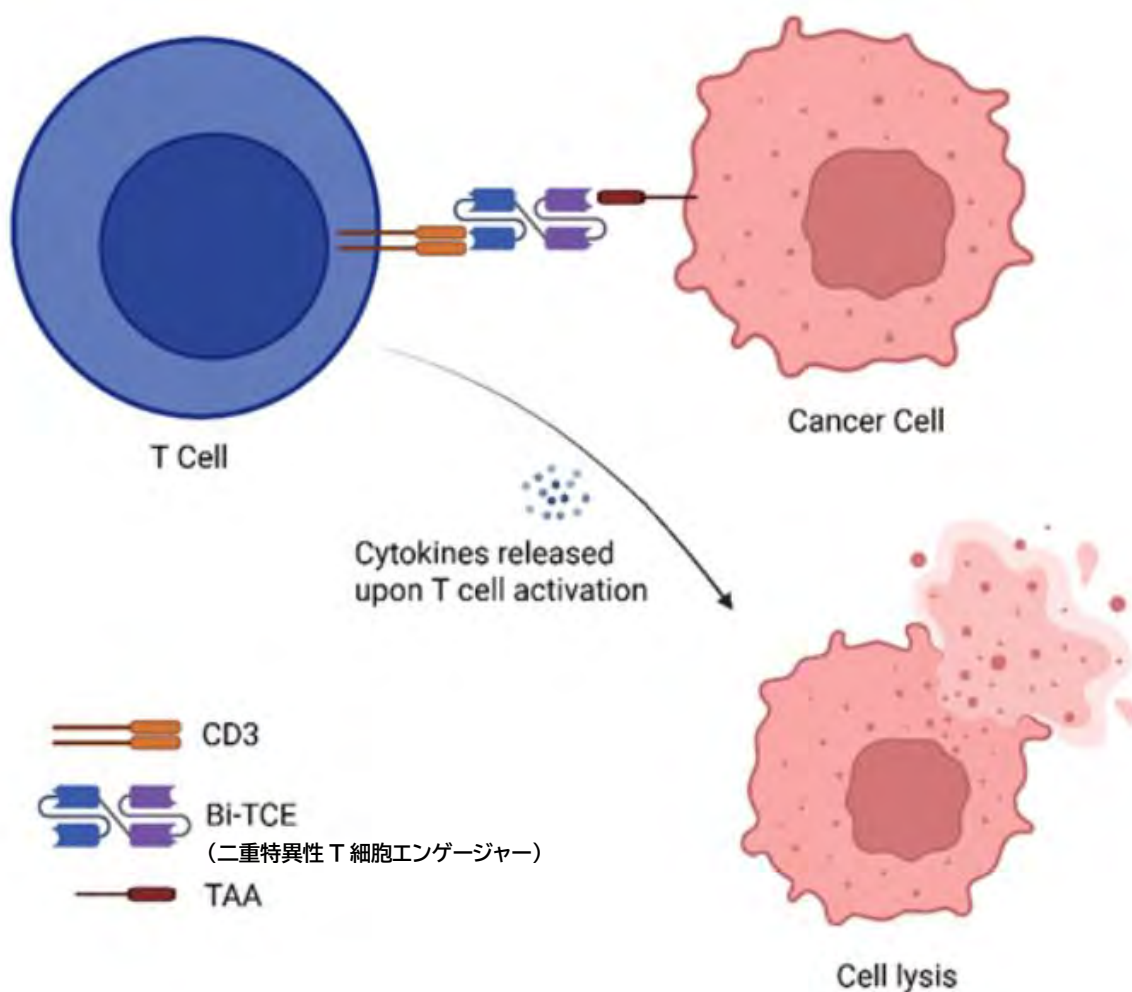
2.2 膜上分化抗原に対する抗体薬

血液がんなどで特徴的ですが、がん細胞の表面に特異的に発現する分子(抗原)のことを「膜上分化抗原」といいます。抗体薬の標的分子となる抗原として、「CD●●(番号)」のように表記されるいくつかの抗原や「CCR4」などがあります。

これらの標的分子に抗体薬が結合すると、補体や免疫細胞によって**補体依存性細胞傷害作用(CDC)**やADCCが引き起こされます。膜上分化抗原に対する抗体薬のなかには、殺細胞性の薬剤を結合させたものや、放射性同位元素を結合させたものもあります。

二重特異性 T 細胞エンゲージャー(Bi-TCE)

Bi-TCE は、柔軟なリンカーで接続された 2 つの単一鎖可変フラグメント (scFv) で構成されています。1 つの scFV は腫瘍関連抗原 (TAA) に結合し、もう 1 つは T 細胞受容体複合体の主要構成要素である CD3 を標的とします。この二重特異性により、Bi-TCE はペプチド-MHC 認識の必要性を回避し、あらゆる CD3 発現 T 細胞を癌細胞と物理的に結合できるようになります。結合すると、Bi-TCE は強力な免疫学的カスケードを誘発し、T 細胞を活性化して増殖を促進し、腫瘍細胞溶解を媒介するパーフォリンとグランザイムの放出を誘導します



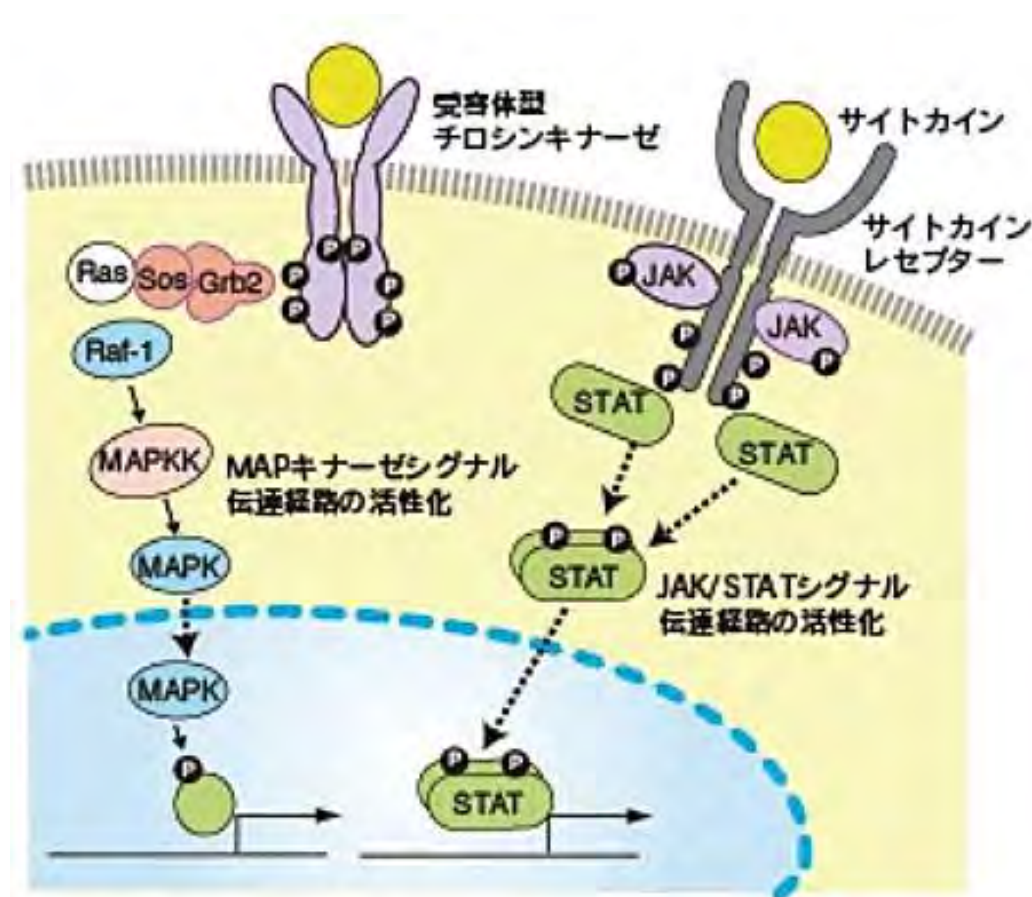
3. 細胞内でシグナル伝達を阻害する小分子薬

小分子薬としてまずチロシンキナーゼ阻害薬が登場しましたが、遺伝子変異などにより薬剤耐性が出てくることもあり、細胞内シグナル伝達のより下流を標的とした薬剤が段階的に開発されてきています。最近では、セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬や、核内分子を標的とした CDK4/6 阻害薬、PARP 阻害薬なども注目されています。

用語解説

チロシンキナーゼ

チロシンキナーゼは、タンパク質内の「チロシン」というアミノ酸にリン酸基を付加（リン酸化）し、細胞の増殖・分化・生存などの信号を伝える酵素です。細胞内外のコミュニケーション(シグナル伝達)を担い、正常な細胞活動において「スイッチ」の役割を果たしています。この活性が異常に高まると癌細胞の無秩序な増殖を引き起こすため、分子標的薬の代表的なターゲット（阻害剤）となっています。



セリン・スレオニンキナーゼ

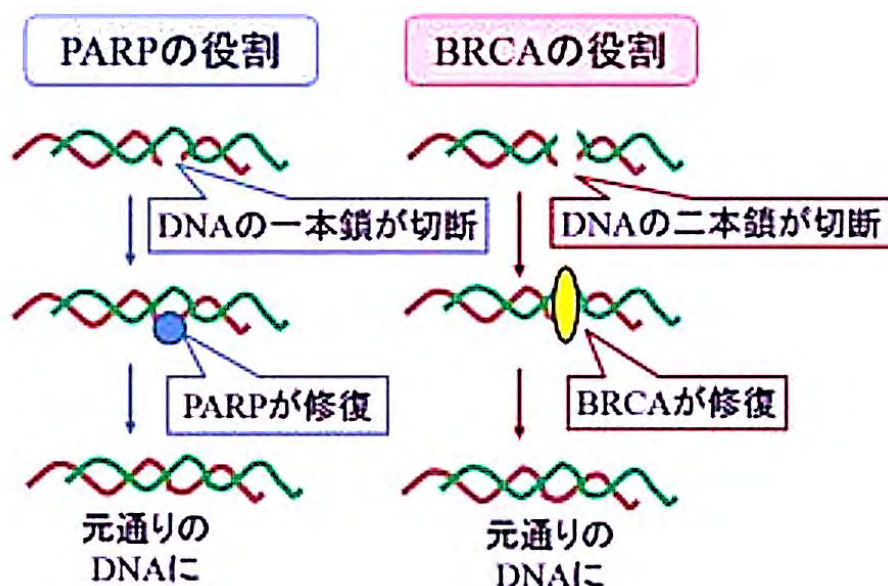
セリン/スレオニンキナーゼ (Serine/Threonine Kinase: STK) は、細胞内のタンパク質に含まれるアミノ酸の「セリン」または「スレオニン」残基にリン酸基を付加（リン酸化）する酵素です。タンパク質にリン酸基を結合させて活性化・不活性化を行い、細胞の増殖、分化、代謝、死（アポトーシス）など、様々なシグナル伝達の中心的役割を担い、全プロテインキナーゼの約 80%を占める重要な酵素群です。**セリン/スレオニンキナーゼの異常は、多くの癌(がん)や疾患の原因となるため、創薬ターゲット(分子標的薬)として注目されています。**

CDK4/6

CDK4/6 (サイクリン依存性キナーゼ 4 および 6) 酵素は、細胞分裂の周期（特に G1 期から S 期への移行）を制御するタンパク質であり、正常な細胞増殖に不可欠な働きをします。**がん細胞ではこの酵素が異常に活性化し、無秩序な増殖を引き起こすため、主にホルモン受容体陽性乳がんの治療標的として、その働きを阻害する薬(CDK4/6 阻害薬)が用いられています。**

PARP

PARP(ポリアデノシン 5'ニリン酸リボースポリメラーゼ)は、細胞内の DNA 一本鎖切断を修復する酵素です。この酵素の働きを阻害し、がん細胞の DNA 修復能力を奪って死に導く「PARP 阻害薬」は、特に BRCA 遺伝子変異を持つ乳がんや卵巣がんなどの分子標的治療薬として利用されています。



3.1 チロシンキナーゼ阻害薬

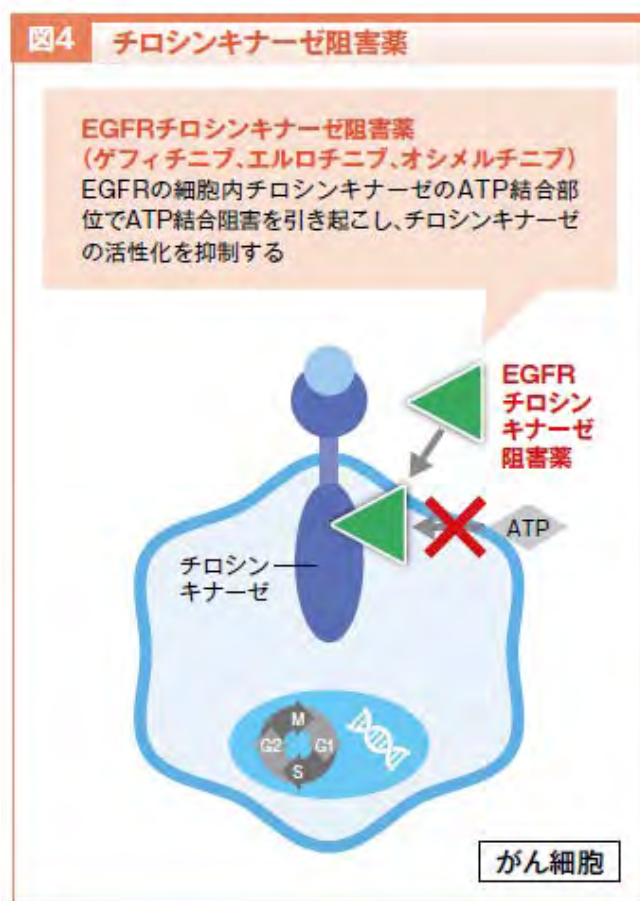
チロシンキナーゼ阻害薬は、細胞内チロシンキナーゼ(TK)を特異的に阻害し、細胞内シグナル伝達を抑制することで抗腫瘍効果を示します。がん細胞の受容体型チロシンキナーゼを標的としたものにEGFRチロシンキナーゼ阻害薬やEGFR/HER2阻害薬などがあります。チロシンキナーゼはがん細胞だけでなく血管内皮細胞にもあり、それに作用するチロシンキナーゼ阻害薬もあります。先述のアキシチニブは血管内皮細胞のチロシンキナーゼ阻害薬です。

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬は、**上皮成長因子受容体(EGFR)**の細胞内チロシンキナーゼのATP結合部位でATP結合阻害を引き起こし、チロシンキナーゼの活性化を抑制します(図4)。EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌などに対するゲフィチニブやエルロチニブなどがあります。また、オシメルチニブはEGFRの薬剤耐性変異に対してチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害します。

EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害薬

EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害薬は、**上皮成長因子受容体(EGFR)**および**ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)**などの細胞内チロシンキナーゼを阻害します。アファチニブはゲフィチニブやエルロチニブ同様にEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対して高い有効性があります。このほか、HER2過剰発現が確認された乳癌に対するラパチニブもあります。



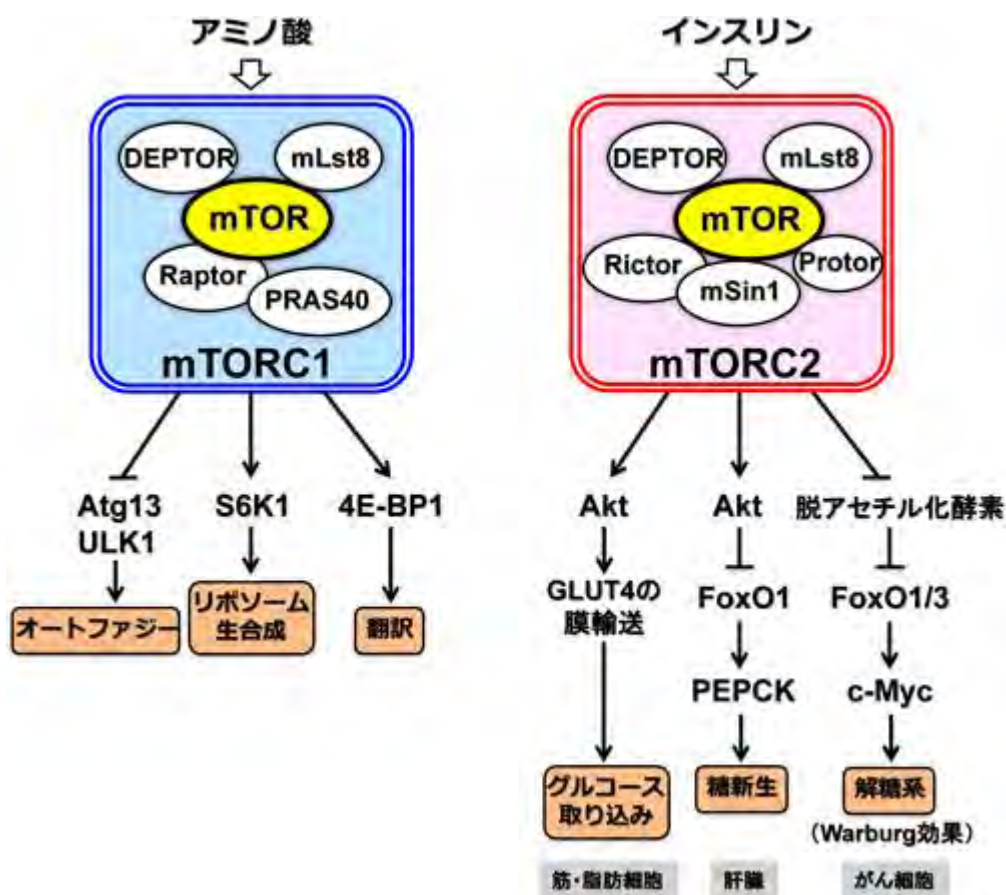
3.2 セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬

セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬は、細胞内でのシグナル伝達に關与する mTOR、変異型 BRAF、MEK などを阻害し、がんの増殖などにかかわるシグナル伝達を阻害します。最近では、BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用による効果が注目されています。

用語解説

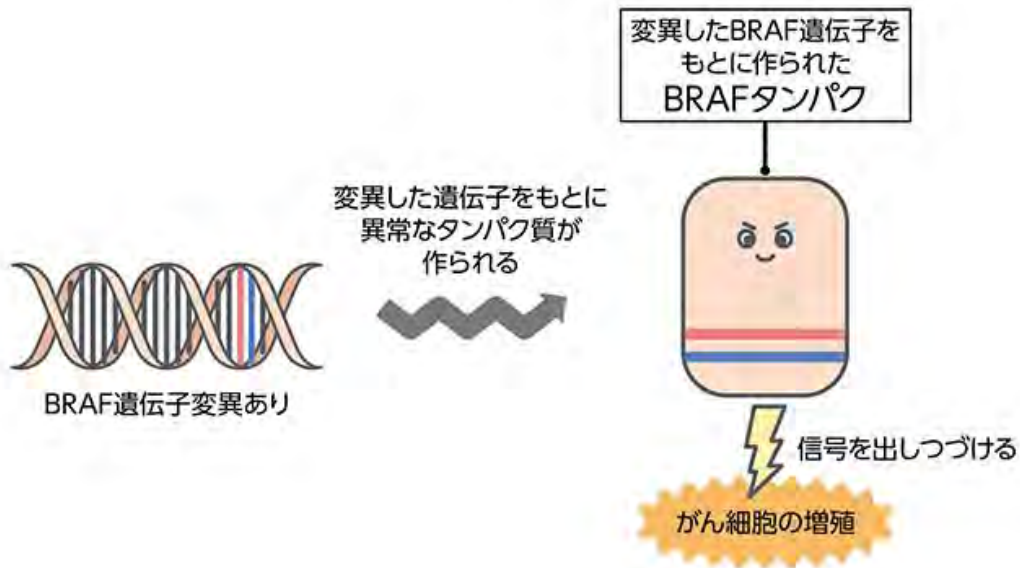
mTOR

エムトア (Mechanistic Target of Rapamycin) は、細胞の増殖、成長、栄養状態を感知してタンパク質合成や代謝を統括する酵素 (リン酸化酵素) です。栄養が豊富な時に活性化し、細胞の「成長・増殖・同化」を促進する中心的な役割を果たしており、がんの増殖や老化、肥満、糖尿病などの代謝性疾患とも密接に関連しています。mTOR は、酵母からヒトまで共通して存在する、細胞内の司令塔のようなタンパク質です。



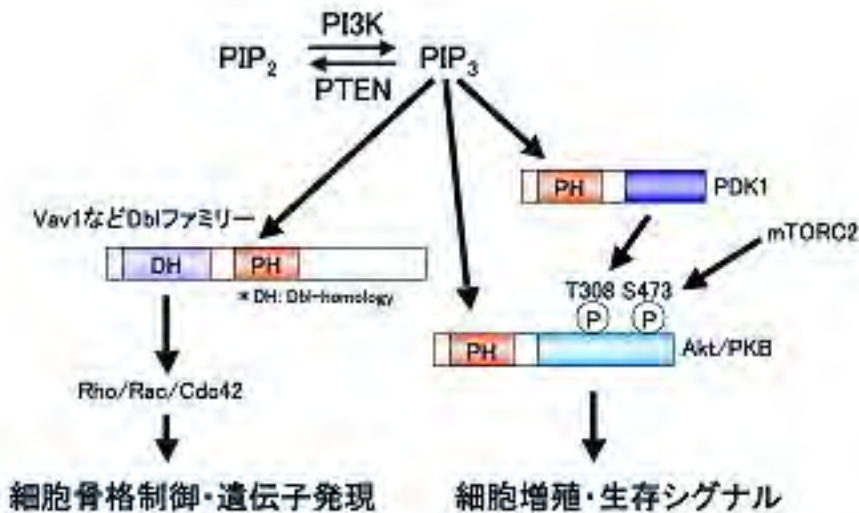
PI3K/AKT 経路

細胞の増殖、生存(アポトーシス抑制)、代謝、成長、血管新生を調節する主要な細胞内シグナル伝達経路です。成長因子などの信号を受けて活性化し、主に PI3K→AKT→mTOR の順でシグナルが伝わります。この経路の異常(遺伝子変異や PTEN 欠損)は多くの癌で過剰活性化し、がんの増殖や薬剤耐性の一因となります。



BRAF 遺伝子

BRAF (ビーラフ) 遺伝子は、細胞の増殖、生存、分化を調節する信号 (MAPK/ERK シグナル経路) を伝えるタンパク質を作る遺伝子です。正常な細胞では、必要な時だけ細胞増殖のシグナルを ON にします。この遺伝子に「変異」が生じると、細胞が無秩序に増殖し続け、悪性黒色腫 (メラノーマ)、肺がん、大腸がん、甲状腺がんなどのがんを引き起こす原因となります。



mTOR 阻害薬

mTOR は PI3K/AKT 経路の下流にあり、増殖因子による刺激などに反応し、タンパク質を合成して細胞増殖などを制御しています。mTOR シグナルはがん細胞の増殖だけでなく、血管新生にも関与しています。

mTOR 阻害薬は、細胞内で mTOR セリン・スレオニンキナーゼ活性を阻害し、PI3K/AKT-mTOR 経路を抑制することで効果を示します。VEGF や VEGF 受容体を標的とした薬剤とは機序が異なる新たな血管新生阻害薬として期待されています。

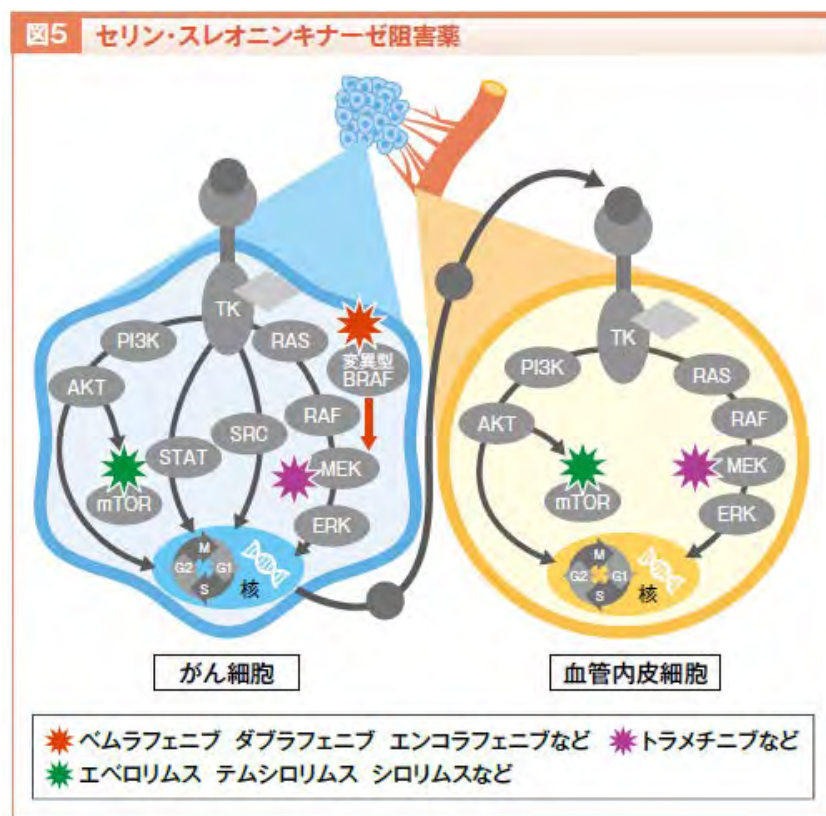
mTOR 阻害薬のうち、エベロリムス、テムシロリムスは mTOR セリン・スレオニンキナーゼを阻害、シロリムスは活性化 mTOR を特異的に阻害します。

BRAF 阻害薬

BRAF 阻害薬は BRAF 遺伝子の変異によって増殖が促進されているがん細胞において、BRAF を特異的に阻害して細胞内での増殖シグナル伝達を抑制することにより効果を示します。ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブなどがあり、BRAF 遺伝子変異の多い悪性黒色腫などが適応となっています。

MEK 阻害薬

MEK 阻害薬は、細胞内のシグナル伝達経路において BRAF の下流に存在する MEK を阻害します (図5)。BRAF 遺伝子変異のある悪性黒色腫に対し、トラメチニブは BRAF 阻害薬のダブラフェニブとの併用、ピニメチニブは BRAF 阻害薬のエンコラフェニブとの併用で効果が認められています。BRAF 遺伝子変異のある非小細胞肺癌に対しても、トラメチニブと BRAF 阻害薬のダブラフェニブとの併用療法が施行されます。



3.3 プロテアソーム阻害薬

細胞内でタンパク質が分解処理される過程にはユビキチン-プロテアソーム系（UPP 系）が関与しており、UPP 系はタンパク質の分解処理によって細胞増殖などを制御しています。

UPP 系はがん治療の標的としても注目されており、プロテアソーム阻害薬によってタンパク質分解を担うプロテアソームの活性を阻害することで効果を発揮します。多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、経口薬のイキサゾミブなどがあります。

3.4 核内分子標的薬

最近では、細胞核内に存在する細胞増殖や DNA 修復に関与する分子を標的とした新たな分子標的薬として、CDK4/6 阻害薬や PARP 阻害薬の開発も注目されています

CDK4/6 阻害薬

細胞周期の制御の中心にあるのは、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)とその制御パートナーであるサイクリンです。これらサイクリン依存性キナーゼ(CDK)は、細胞周期の各期を通してその進行を調整し、内部および外部シグナルに応答します。この制御機構が崩壊すると、がんの特徴である制御不能な細胞分裂につながる可能性があります。がん細胞では、細胞増殖にかかわるサイクリン依存性キナーゼ 4/6 (CDK4/6) が過剰に発現し、細胞増殖が過剰に行われていることがあります。ホルモン受容体陽性の乳癌でこのような傾向がみられます。CDK4/6 阻害薬は CDK4/6 を選択的に阻害して機能を停止させることにより、細胞増殖を抑える作用を示します。経口薬のバルボシクリブ、アベマシクリブが使用可能で、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の乳癌に対し、ホルモン剤との併用で使用します。

PARP 阻害薬

PARP (ポリアデノシン 5'二リン酸リボースポリメラーゼ) は、細胞内の DNA 一本鎖切断を修復する酵素です。(前述)

DNA の修復に関係する PARP (ポリ ADP-リボースポリメラーゼ) という酵素を標的として作用し、DNA 修復機能を抑制します。BRCA 遺伝子に変異があるときに PARP 阻害薬が有効と考えられています。オラパリブ、ニラパリブなどが開発されており、プラチナ製剤感受性や BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌、化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の乳癌などに適応があります。

4. 免疫チェックポイント阻害薬

1992年、免疫抑制に関わるPD-1という分子を発見したのは、京都大学の本庶佑（ほんじょ・たすく）教授でした。PD-L1（プログラム死リガンド1）は、がん細胞の表面に現れ、免疫細胞（T細胞）の攻撃にブレーキをかけるタンパク質です。通常は免疫の過剰反応を防ぐ役割ですが、がん細胞はこれを悪用して免疫から逃れます。

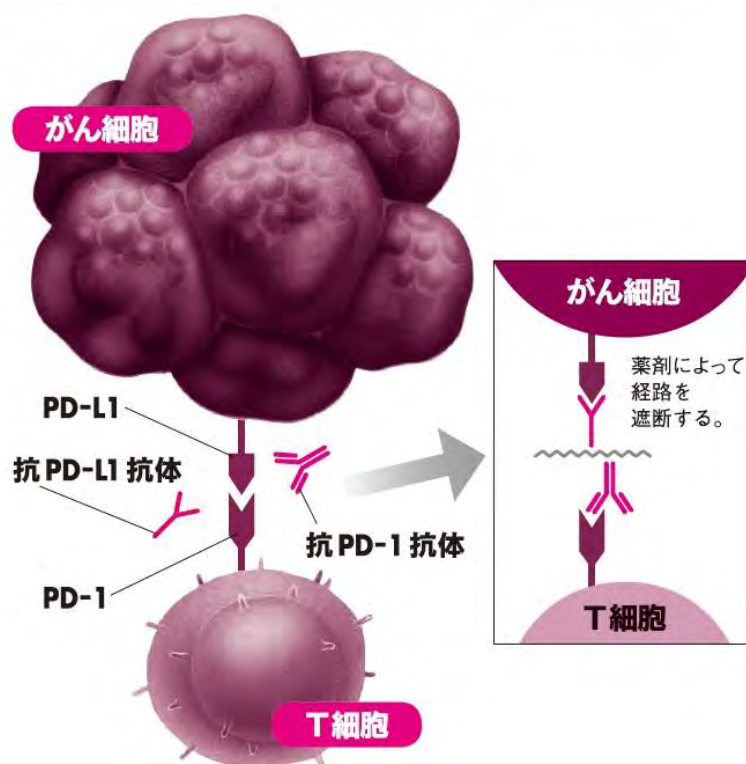
PD-L1は、免疫細胞の表面にある「PD-1」というタンパク質と結合します。この結合が、免疫細胞に対して「攻撃中止」の信号を送り、がん細胞が免疫による攻撃を逃れる原因（免疫逃避）となります。多くのがん細胞はPD-L1を大量に発現し、自身の周囲に「免疫のバリア」を作ります。

がん細胞は、細胞膜の表面上に抑制シグナル分子であるPD-L1を発現することにより、がん細胞を攻撃する活性化T細胞上にあるPD-1とがん細胞上のPD-L1が結合すると、抑制シグナルによって活性化T細胞のはたらきが抑制され、がん細胞はT細胞の攻撃を回避してしまいます。

このような、T細胞の活性化や抑制を制御する機構を「免疫チェックポイント」といいますが、がん細胞が有利になるような免疫チェックポイントにおいて阻害作用を示す薬剤として、免疫チェックポイント阻害薬が開発されました。がん細胞が免疫細胞（T細胞）の攻撃反応に対してかけようとしているストップバーから、ガードするような薬とイメージしていただいてもいいでしょう。

ニボルマブやパンプロリズマブは、PD-1に対する抗体薬で、T細胞上のPD-1と結合することによって、PD-1とPD-L1の結合を阻害します。これにより、がん抗原に対して特異的に作用するT細胞が再び活性化され、抗腫瘍効果を示します。

抗体による免疫逃避信号のブロック



5. 免疫チェックポイント阻害薬における最新の進展と臨床的意義

近年の ICI (Immune Checkpoint Inhibitor) に関する主要なトピックを以下の 4 点にまとめました。

1. 新たな免疫チェックポイント分子「LAG-3」を標的とした治療の登場

- 2020 年代の大きなブレイクスルーとして、PD-1/PD-L1 や CTLA-4 に次ぐ第 3 の標的分子である**LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3)**阻害薬 (レマトリマブ) の臨床導入が挙げられます。
- LAG-3 は疲弊した T 細胞 (Exhausted T cells) に発現する抑制性受容体です。
- これを阻害し、既存の抗 PD-1 抗体と併用することで、腫瘍に対する免疫応答を相乗的に再活性化させることが可能となり、悪性黒色腫において有意な生存期間の延長が示されました。

2. 早期がんに対する「治癒」を見据えた周術期治療への適応拡大

- 従来、ICI は主に進行がんや再発がんを対象としていましたが、現在は早期がんの**治癒 (Cure)**を目的とした周術期 (術前・術後) 治療が新たな標準となりつつあります。
- 特に非小細胞肺癌などの術前に ICI と化学療法を併用することで、病理学的完全奏効 (pCR: pathological Complete Response) の割合が飛躍的に向上することが証明されました。
- がん抗原が豊富な状態で抗腫瘍免疫を賦活化させることで、微小転移の早期排除が期待されています。

3. ctDNA (血中循環腫瘍 DNA) を用いたモニタリングの実用化

- 治療効果の早期判定や術後の再発リスクを非侵襲的に評価する指標として、リキッドバイオプシーによる**ctDNA (circulating tumor DNA)**の測定が注目されています。
- 治療に伴う血中の ctDNA の消失 (クリアランス) が、ICI の治療効果や生存予後と強く関連することが明らかになっています。
- 個別化医療を推進する重要なバイオマーカーとして実用化が進んでいます。

4. 神経・内分泌・免疫ネットワークに基づく irAE の包括的管理

- ICI の適応拡大と長期投与例の増加に伴い、免疫関連有害事象 (irAE: immune-related Adverse Events) の管理は一層の重要性を増しています。
- 下垂体炎や劇症 1 型糖尿病などの内分泌障害、あるいは脳炎や末梢神経障害といった神経系疾患は、発現頻度こそ低いものの致命的な転帰をたどるリスクを孕んでいます。
- これらは単なる局所の炎症としてではなく、**「免疫系の過剰活性化が全身の神経・内分泌・免疫ネットワークを破綻させる病態」**として包括的に捉える必要があります。
- 原因不明の倦怠感や頭痛など、微細な初期症状をいち早く察知する看護師の高度なフィジカルアセスメントと、各専門医が連携するシームレスなチーム医療体制が、患者の予後を大きく左右します。

【表】2020年以降のICIにおける主要なパラダイムシフト

領域	2020年以前の主な状況	2020年以降の最新動向	臨床的意義
標的分子	PD-1, PD-L1, CTLA-4	LAG-3(レラトリマブ)	疲弊 T 細胞の再活性化、併用療法の進化
治療対象	進行・再発・転移性がん	早期がんの周術期(術前・術後)	治癒(Cure)を目指す介入、pCR の向上
効果予測	PD-L1 発現率、画像診断	ctDNA(リキッドバイオプシー)	非侵襲的な微小残存病変(MRD)の評価
有害事象	発現臓器ごとの対症療法	神経・内分泌・免疫ネットワークの視点	致命的 irAE の早期発見と多職種連携の必須化

参考文献(References)

1. Tawbi HA, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022;386(1):24-34. (Evidence Level: Ib, Grade: A)
2. Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985. (Evidence Level: Ib, Grade: A)
3. Wakelee H, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):491-503. (Evidence Level: Ib, Grade: A)
4. Brahmer JR, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer. 2021;9(6):e002435. (Evidence Level: IV, Guidelines/Expert Opinion)