



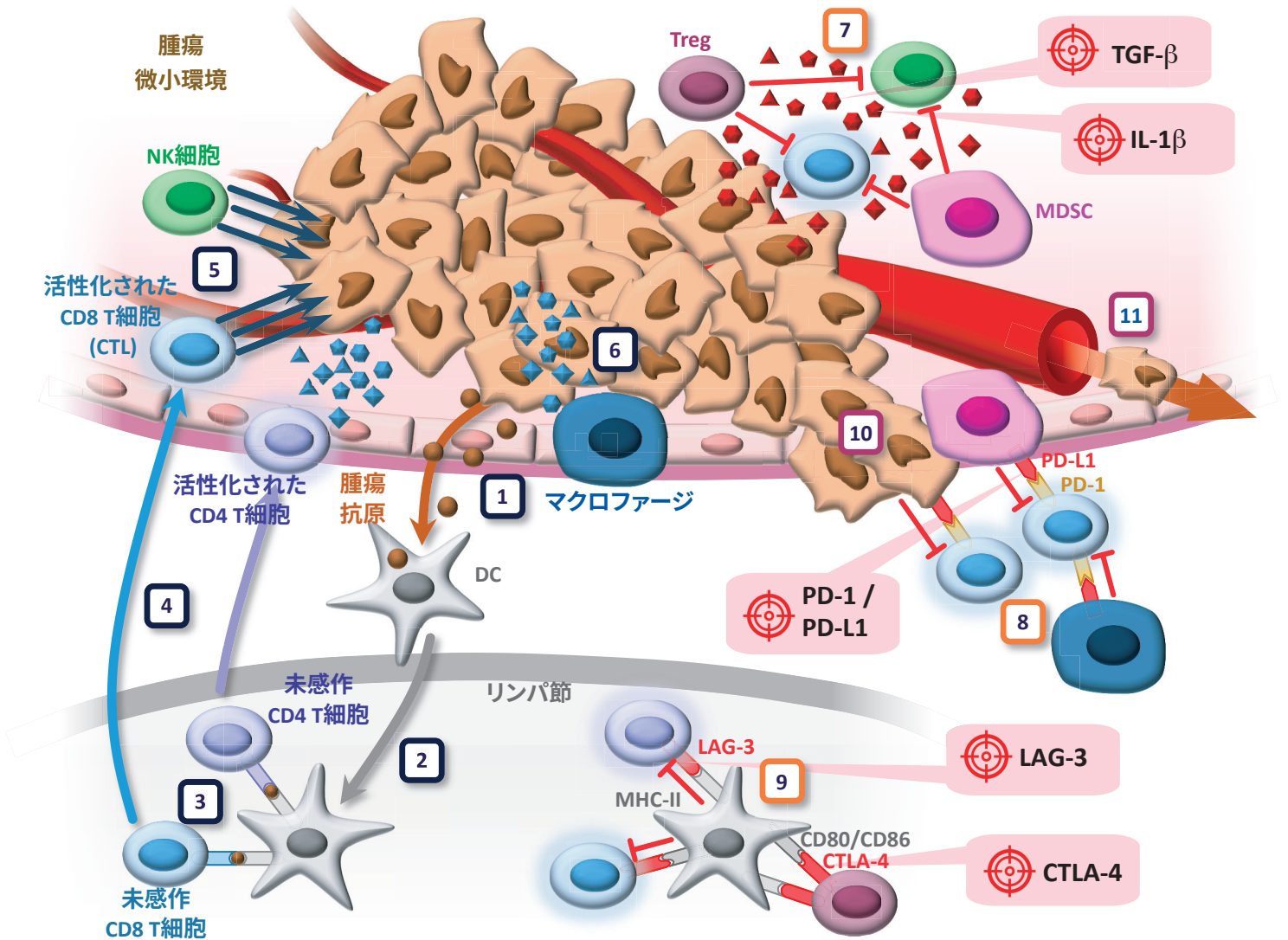
NSCLCの免疫療法の未来： 腫瘍微小環境を標的にする

touchEXPERT OPINIONSの演習資料

詳細は以下をご覧ください。

www.touchrespiratory.com/cme-education/immunotherapy-for-non-small-cell-lung-cancer

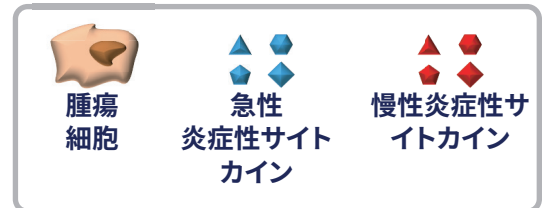
腫瘍微小環境と免疫療法



1. 癌細胞から放出され、樹状細胞または他の抗原提示細胞に取り込まれた腫瘍抗原
2. 樹状細胞の流入領域リンパ節への移動
3. 抗原提示および未感作CD4細胞・CD8 T細胞のプライミング
4. 活性化リンパ球の腫瘍微小環境への移動
5. 抗腫瘍免疫反応：
 - CD4 T細胞による炎症性サイトカインの放出
 - CTL細胞およびNK細胞の細胞溶解活性
6. マクロファージによる炎症性サイトカインの放出

7. TregおよびMDSCなどの腫瘍微小環境内細胞による炎症性サイトカインと免疫抑制性サイトカインの放出とすることによるCTL細胞の活性とNK細胞の活性の阻害
8. PD-1/PD-L1を介したCTL活性の阻害
9. CTLA-4およびLAG-3を介したCD4細胞とCD8 T細胞の阻害

10. 隣接組織への腫瘍浸潤
11. 転移性腫瘍の表現型



略語
 CD、分化のクラスター; CTL、細胞傷害性Tリンパ球; CTLA-4、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4; DC、樹状細胞; IL-1β、インターロイキン-1ベータ; LAG-3、リンパ球活性化遺伝子3; MDSC、骨髄由来サプレッサー細胞; MHC、主要組織適合遺伝子複合体; NK、ナチュラルキラー; PD-1、プログラム死-1; PD-L1、プログラム死リガンド-1; TGF-β、トランスフォーミング増殖因子ベータ; Th、Tヘルパー; Treg、制御性T細胞。

参考文献
 • Quail DF, Joyce JA. *Nat Rev Cancer*. 2017:Poster.
 • Quail DF, Joyce JA. *Nat Med*. 2013;19:1423-37.
 • Kim HC, Choi C-M. *Tuberc Respir Dis*. 2020;83:14-9.
 • Pio R, et al. *Front Immunol*. 2019;10:774.

NSCLCの免疫療法戦略

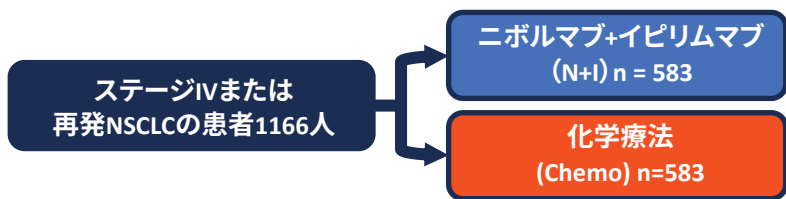
細胞関連標的

PD-L1/PD-1及びCTLA-4阻害の併用

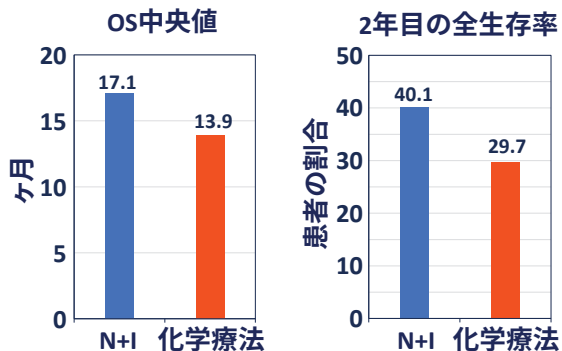
生物学的特性と根拠

- IFN- γ に応答して腫瘍細胞がPD-L1の発現を増やす。PD-L1がT細胞のPD-1に結合すると、T細胞のアポトーシス、免疫不応答状態（アネルギー）および疲弊の原因となる¹⁻³
- CTLA-4は、Tregによって発現し、T細胞によって発現量が増える可能性がある。CTLA-4は、感染や腫瘍に対する免疫応答を低下させる³

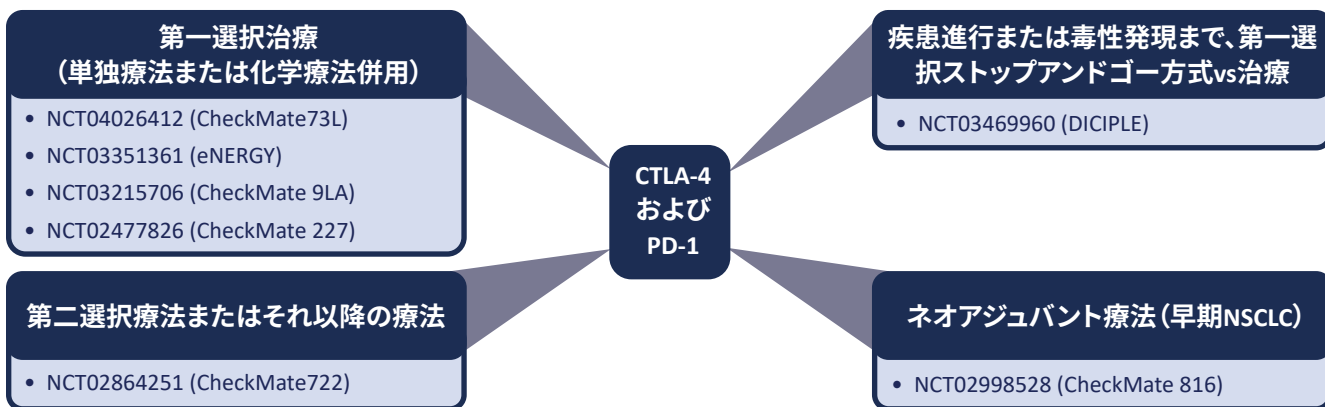
臨床データ⁴ - NCT02477826 (CheckMate227)



すべての患者で、os中央値は化学療法よりもN+Iのほうが長かった (HR = 0.79; CI:0.65-0.96)



進行中の臨床試験—NSCLCにおけるニボルマブ+イピリムマブの第III相試験

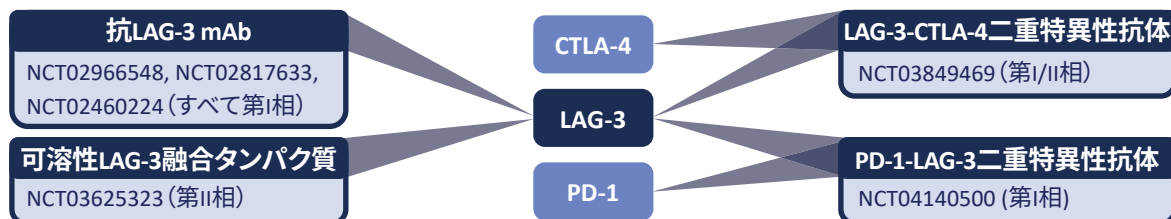


LAG-3阻害

生物学的特性と根拠

- LAG-3はTreg細胞と免疫不応答状態のCD4 Th細胞の両方に発現し、MHCクラスIIに結合してCD4 T細胞を阻害する⁵
- NSCLCのTILでのLAG-3の発現増大は、PD-1/PD-L1軸の遮断に対する鈍感さと関連している⁶

進行中の臨床試験—固形腫瘍におけるLAG-3阻害



NSCLCの免疫療法戦略

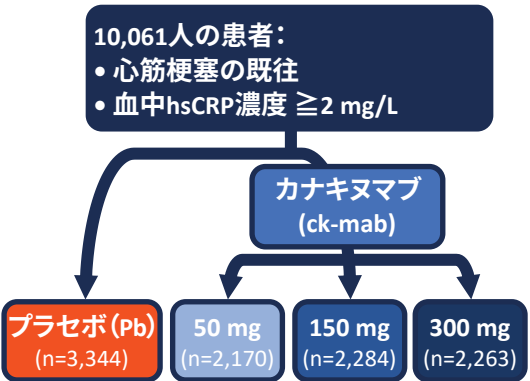
可溶性ターゲット

IL-1 β 阻害

生物学的特性と根拠

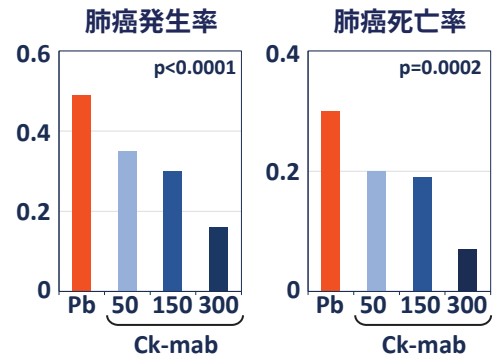
- IL-1 β の過剰発現は、免疫回避、血管新生、前転移表現型の発症に寄与する⁷

臨床データ⁸ - NCT01327846 (CANTOS)



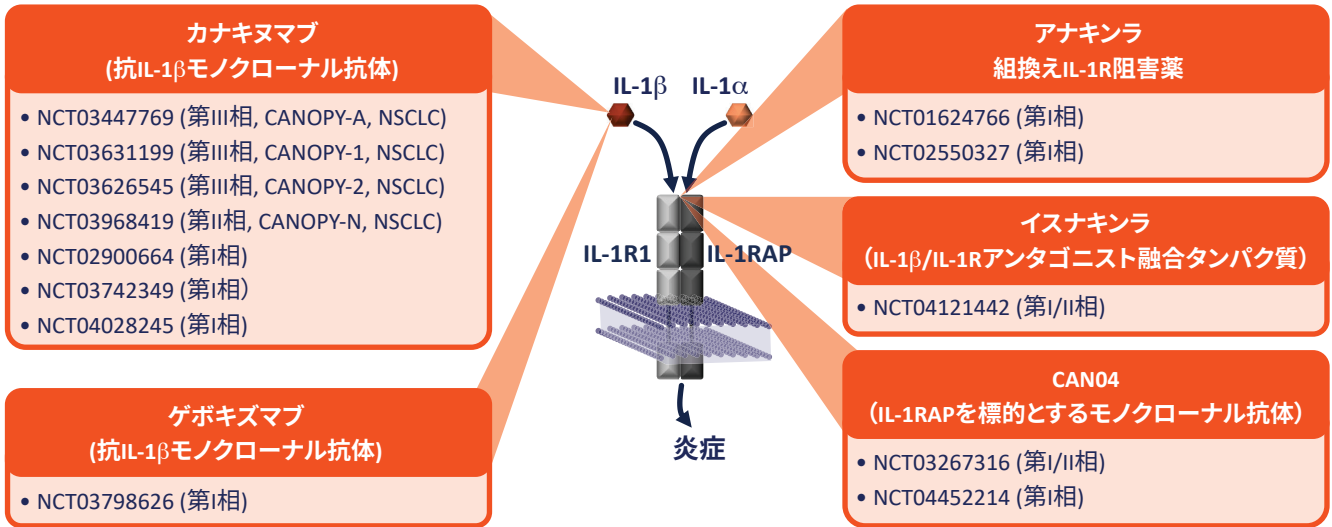
心血管疾患リスクの評価

がんの発症診断について参加者を追跡した



カナキヌマブは肺癌の発生率と死亡率を低下させた

進行中の臨床試験—固形腫瘍におけるIL-1阻害



TGF- β 阻害

生物学的特性と根拠

- 腫瘍微小環境内のTGF- β シグナルは、PD-1/PD-L1遮断への応答の低下の原因となる⁹
- マウスモデルでは、TGF- β とPD-L1の遮断により、強力な抗腫瘍免疫と腫瘍退縮が誘発された¹⁰

進行中の臨床試験—NSCLCにおけるTGF- β 阻害

フレゾリムマブ (抗TGF- β モノクローナル抗体)

- NCT02581787 (第I/II相)

バクトセルチブ (TGF- β 受容体1阻害剤)

- NCT03732274 (第I/II相)

ビントラファスプアルファ (TGF- β RII/抗PD-L1融合タンパク質)

- NCT04396535 (第II相)
- NCT03840902 (第II相)
- NCT03631706 (第III相)
- NCT03840915 (第I/II相)

略語

Ab、抗体; CD、分化のクラスター; CI、信頼区間; CTLA-4、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4; HR、ハザード比; hsCRP、高感度C反応性タンパク質; IFN- γ 、インターフェロンガンマ; IL-1 α 、インターロイキン-1 α ; IL-1 β 、インターロイキン-1ベータ; IL-1R、インターロイキン-1受容体; IL-1R1、インターロイキン-1受容体1; IL-1RAP、インターロイキン-1受容体アクセサリタンパク質; LAG-3、リンパ球活性化遺伝子3; mAb、モノクローナル抗体; MHC、主要組織適合性複合体; NSCLC、非小細胞肺癌; OS全体の生存; PD-1、プログラム死-1; PD-L1、プログラム死リガンド-1; TGF- β 、トランスフォーミング増殖因子ベータ; TGF- β RII、トランスフォーミング増殖因子ベータ受容体II; Th、Tヘルパーセル; TIL、腫瘍浸潤リンパ球; Treg、制御性T細胞。

参考文献

1. Pio R, et al. *Front. Immunol.* 2019;10:774.
2. Zou W, et al. *Sci Transl Med.* 2016;8:328rv4.
3. Seidel JA, et al. *Front Oncol.* 2018;8:1–14.
4. Hellmann MD, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:2020–3.
5. He Y, et al. *Cancer Sci.* 2016;107:1193–7.
6. Datar IJ, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4663–73.
7. Garon EB, et al. *JTO Clin Res Rep.* 2020;1:100001.
8. Ridker PM, et al. *Lancet.* 2017;390:1833–42.
9. Ganesh K, Massagué J. *Immunity.* 2018;48:626–8.
10. Mariathasan S, et al. *Nature.* 2018;554:544–48.

ClinicalTrials.govに識別番号別に掲載されている臨床試験(アクセス日:2020年9月1日)。

この演習資料に記載されているガイドンスは、患者のケアに直接影響を及ぼすことを意図していません。臨床医は常に、患者の状態、潜在的な禁忌を評価し、関連する製造業者の製品情報または他の所轄当局の推奨事項を精査してから、本文書に記載されている方法、医薬品、その他の診断や療法のコースを検討する必要があります。

この演習資料の内容は、何らかの製品や使用を暗黙裏に推奨するものではありません。touchRESPIRATORYは、記載内容の正確性、妥当性、完全性の保証はいたしかねます。誤り・不作為についても責任を負いかねます。