

綜 説

メラノーマの新しい治療とがん免疫療法の新展開

宇 原 久

信州大学医学部皮膚科学教室

New Treatment of Melanoma and Breakthrough in Cancer Immunotherapy

Hisashi UHARA

Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

Key words: melanoma, cancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, BRAF inhibitor
メラノーマ, 免疫チェックポイント阻害剤, CTLA-4, PD-1, BRAF 阻害剤

I はじめに

本邦におけるメラノーマの罹患率は10万人あたり1-2人, 死亡者は年間600人程度であり, メラノーマは本邦では稀ながんである。しかし, 白人には多く, 米国では年間約6万人の患者が発生し, 年間9,000人が死亡している。メラノーマは転移を起こしやすいが, 有効な薬剤は世界的にもこの数十年間出てこなかった。しかし, 2011年から新薬が続々と登場し始め, メラノーマの治療が大きく変わってきた。これまでの殺細胞性抗がん剤 (中心的な薬剤はダカルバジン) による1年生存率は35%, 2年生存率は10%だったが, 最新の免疫チェックポイント阻害剤の併用による臨床試験では2年生存率が80%に達している。新薬は主にがん免疫を復活させる抗体薬 (免疫チェックポイント阻害剤) と遺伝子変異によって異常に活性化した細胞増殖に関連する分子を抑える分子標的薬からなる。特に免疫チェックポイント阻害剤はメラノーマ以外にも肺がん, 血液がん, 泌尿器科がん, 消化器がんなどの多くのがん腫について臨床試験が行われており, 本邦でも2015年末に非小細胞性肺癌に対して承認された。「本当に効く」がん免疫療法剤の開発が稀少がんであるメラノーマから始まったことになる。

II 免疫チェックポイント阻害剤による新しいがん免疫療法

A がん免疫療法の歴史

感染症後ながん組織が縮小する例は1700年代から知られていた。文献上明確なものとしては, 1890年代に外科医のColeyが丹毒を併発した患者の肉腫が解熱後に消失したことからヒントを得て, がん組織へ溶連菌の局注を試みたのが始まりとされている¹⁾。その後, さまざまながん免疫療法が開発されたが, その効果は限られ, 臨床試験の範疇を抜け出せなかった (表1)。しかし, 1980年代から90年代初頭にかけて免疫反応のアクセルとブレーキに関するしくみ (免疫チェックポイント) が明らかにされ, 2000年代に入るとがん細胞による免疫回避機構の一端が解明されてきた。がん細胞自身が生体の持つ免疫調節機構のブレーキを用いて免疫からの攻撃を回避していることが判明したのである。このブレーキを止めることができれば, 腫瘍に対する免疫反応を復活させることができるかもしれない

表1 がん免疫療法の歴史

1890年代	外科医Coleyによる死菌の投与
1950年代~	BCGなどの非特異的免疫賦活剤の投与
1980年代~	インターフェロンやインターロイキン2などのサイトカイン療法 養子免疫療法
1990年代~	がん抗原によるワクチン療法 樹状細胞療法

別刷請求先: 宇原 久 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部皮膚科学教室
E-mail: uhara@shinshu-u.ac.jp

というアイデアから、2000年以後抗体薬の開発が始まった。

B 免疫チェックポイントとは

T細胞は抗原提示細胞から抗原情報を受け取るが、このときもう一つのシグナルである抗原提示細胞表面のB7 (CD80, CD86) とT細胞表面のCD28が結合していないと活性化できない (図1 A)。T細胞が活性化するとただちに細胞表面にCTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CD152) が出現してくる²⁾ (図1 B)。CTLA-4はCD28よりもB7に対する親和性が高いため、B7はCTLA-4に結合し、T細胞の活性化が抑制される。つまりCTLA-4は抗原提示を受けたT細胞の初期の活性化を抑制するブレーキの役目を果たしている。これは免疫の重要な調節機構であり、CTLA-4のノックアウトマウスには生後すぐに異常なリンパ球の増殖と臓器浸潤といった自己免疫疾患のような現象が発生する^{3,4)}。

活性化したT細胞によって炎症反応が始まると、活性化T細胞表面にはPD-1が発現してくる。抗原提示細胞に発現しているPD-1のリガンドであるPDL-1やPDL-2が結合するとT細胞の活性化は抑制される⁵⁾。つまりPD-1は免疫反応の後半の局面において、炎症反応を収束させ、行き過ぎた免疫反応による健全組織の破壊を防ぐためのシグナルの受け手である。すなわちPD-1もCTLA-4と同様に免疫の暴走を回避する調節機構の役目を果たしており、PD-1のノックアウトマウスにもループス腎炎や関節炎などの自己免疫疾患が発症する⁶⁾。ただしCTLA-4のノックアウトマウスにおける自己免疫疾患は生後すぐに発症するのに対し、PD-1のノックアウトマウスでは生後しばらくしてから発症する。したがって、PD-1/PD-L1によるブレーキの効き具合はCTLA-4のそれよりも寛恕 (調節的) であると言われている。

C 抗CTLA-4抗体 (イピリムマブ)

1996年、Allisonら⁷⁾によりCTLA-4をブロックすると腫瘍組織に対する免疫反応が亢進することが報告された。イピリムマブはCTLA-4に結合する完全ヒト型のモノクローナル抗体であり、T細胞による免疫反応を抑制するB7とCTLA-4の結合を抑制することで抗腫瘍免疫の活性化が期待できる (図1 C)。また腫瘍組織内の制御性T細胞 (Treg: 免疫学的寛容などに関与する免疫のブレーキ役) にはCTLA-4が恒常的に発現している⁸⁾。イピリムマブはIgG1抗体 (IgG1はADCC活性を持つため、抗体が結合した細

胞自体も障害を受ける) であるため、腫瘍内のTregの障害によっても免疫抑制の解除が期待できる。2010年、イピリムマブとメラノーマ抗原であるgp100との併用、イピリムマブ単独、gp100単独の3群を前治療症例について比較した第3相試験の結果が報告され、全生存期間中央値はイピリムマブを含む群がgp100単独群を上回った⁹⁾。さらにイピリムマブとダカルバジン併用群とプラセボとダカルバジン群を比較した第3相試験では、全生存期間は併用群がダカルバジン単剤群を上回った¹⁰⁾。比較試験でダカルバジン単剤を上回る生存期間が確認できた史上初めての報告であった。本邦でも臨床試験が行われ、2015年7月に製造販売承認を得た。

D 抗PD-1抗体 (ニボルマブ)

PD-1は、T細胞の細胞死を誘導する分子の1つとして1992年にIshidaらによって発見された⁵⁾。その後、2002年にChenらはPD-1のリガンドであるPD-L1がメラノーマを含む様々ながん細胞に発現しており、活性化型T細胞のアポトーシスを誘導していることを報告した¹¹⁾。また同年、Iwaiら¹²⁾は、がん細胞に発現するPD-L1が宿主の免疫からの逃避に関与していること、抗PD-L1抗体ががん細胞の増殖抑制作用を示すことを報告した。がん組織におけるがん細胞自身による免疫学的回避機構の一端が解明したことになる。もしリガンド側のPD-L1やPD-L2か受け手側のPD-1をブロックすることができれば、腫瘍免疫を回復させることが可能になる (図2)。

2005年、ヒト型抗PD-1抗体であるニボルマブが作製され、2006年から米国、2009年から本邦で臨床試験が開始された。2010年に第1相試験の結果が報告され、大腸がん完全奏効 (CR)、腎がん、メラノーマ患者に部分奏効 (PR) が確認された¹³⁾。欧米に比べて本邦ではメラノーマ患者が少ないため、当初、臨床試験の完遂に時間がかかるのではないかと心配された。しかし、国内の多くの施設の協力により数カ月という短期間にエントリーが終了し、臨床効果と忍容性が確認され、治験が先行していた米国に先駆けて世界初の抗PD-1抗体として2014年7月に製造販売承認を得ることができた。その後、米国では同年9月に別の抗PD-1抗体 pembrolizumab、12月にニボルマブが承認された。2013年にはニボルマブとイピリムマブの併用によって単剤に比べて奏効率が上がり、無増悪生存期間も延長することが報告された¹⁴⁾。2013年、Science誌は *Break-through of the Year* にがん免疫療法を選

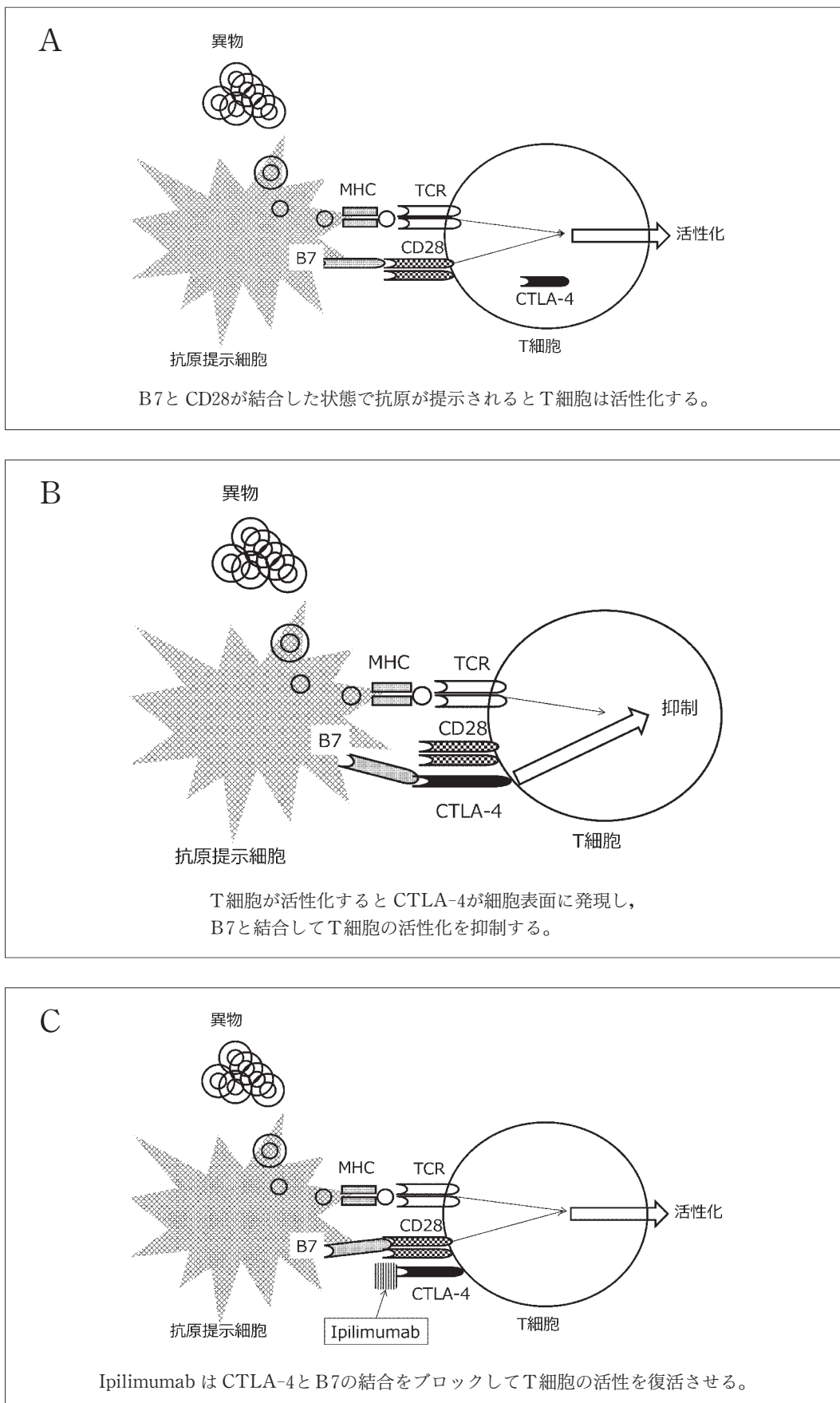


図1 CTLA-4とは

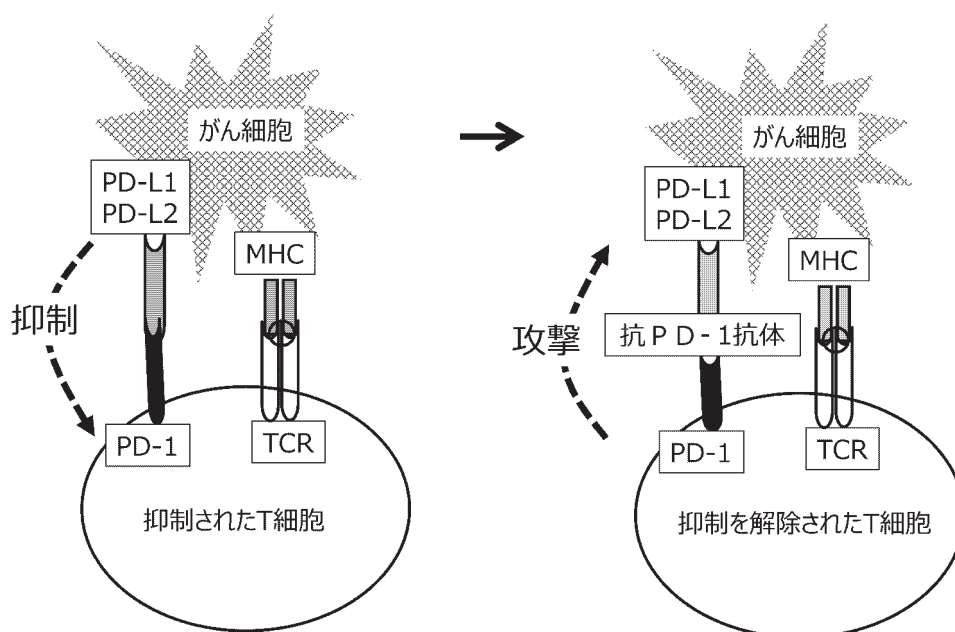


図2 PD-1

PD-L1はがん細胞にも発現しており、T細胞のPD-1と結合してT細胞を抑えている。抗PD-1抗体はこれをブロックして免疫反応を再開させる。

んだ。これは「本当に効く」がん免疫療法の新しい時代が始まったことを意味している。

E 免疫チェックポイント阻害剤の副作用

抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体は、本来生体に備わった免疫反応の制御機構を止めてしまうため、様々な臓器に免疫関連副作用が発症しうる。免疫関連の副作用はその種類も発症時期も対応方法も殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは全く異なる。特に注意が必要な副作用は皮膚障害、腸炎、下垂体甲状腺炎、肺炎、筋炎、神経障害、肝炎、I型糖尿病などであるが、あらゆる臓器に発症しうる。グレード2以上の免疫関連副作用についてはコルチコステロイドの内服が必要であり、さらに重症化した場合はメチルプレドニゾロンの血管内投与、さらに肝炎にはミコフェノール酸モフェチル、腸炎に関しては抗TNF α 抗体の投与が必要になる場合もある。

F Neoantigen と治療効果

免疫チェックポイント阻害剤の治療により動物実験ではわからなかった腫瘍免疫に関連する新しい発見が相次いでいる。Neoantigen (がん細胞に出現した新規の非自己の抗原：自己の免疫に捕捉されやすい) は2014年に報告された最も注目される発見の1つである。がん細胞は無秩序に遺伝子を変異させていく。がん腫によって単位塩基数あたりの体細胞変異数は異なるが、メラノーマがすべてのがん腫のなかで最も体細胞変異

が多く、非小細胞性肺癌が続く¹⁵⁾。Synyder らはイピリムマブの治療効果とメラノーマの遺伝子変異の数との関係を調べ、驚くべきことに遺伝子変異の数が多い症例ほどイピリムマブ治療後の生存率が高いことを発見した。ただし、ただ単純に変異が多ければよいというものではなく、免疫系に認識されやすいと予測されるペプチドをコードする変異後の遺伝子配列の数が多いほど治療後の生存率が高かった¹⁶⁾。興味あることに、免疫系に認識されやすい新規ペプチドのアミノ酸配列は、肝炎ウイルスやマイコプラズマなどの病原体を宿主の免疫が認識するペプチド配列と類似していた。遺伝子変異が多いほど腫瘍の悪性度は高くなりそうであるが、無秩序な変異によって、むしろ免疫系に捕捉されやすい非自己の新たな抗原ペプチドを作ってしまう可能性もあるということである。そしてもともと宿主に備わっていた病原体に対する免疫系が腫瘍免疫として作動している可能性が判明してきたのである。病原体の種類は異なるが、120年前のColeyによる細菌や1950年代のBCGなどを用いたがん免疫療法の黎明期につながる感じがして興味深い。

がん細胞は次から次へと遺伝子を変異させていくため、1点を狙い撃つ分子標的薬では早晚耐性化が起きる。それに対して免疫チェックポイント阻害剤によって活性化された免疫系による(特異性のない)監視であれば、がん細胞がいくら遺伝子を変異させても、攻

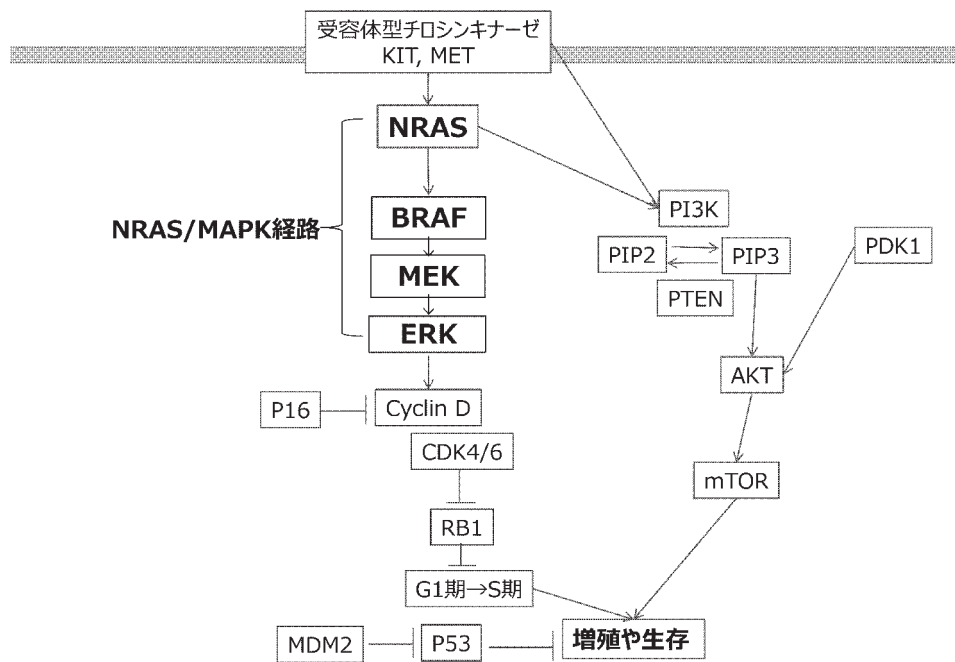


図3 MAPK 経路とその他のシグナル伝達経路

撃対象となる新規ペプチドが増えれば、逆に新たな免疫学的な攻撃目標を得ることで、永続的な効果が期待できるかもしれない。この理論を支持するものとして、DNA ミスマッチの修復酵素が欠損した（つまり変異がどんどん蓄積する）大腸がんは修復酵素に異常のない大腸がんより抗 PD-1 抗体（pembrolizumab）による治療効果が高いことが報告されている¹⁷⁾。

G 課題

10年前に臨床試験を開始したイピリムマブについては長期予後のデータが出始めている。イピリムマブは3週毎に計4回の投与（9週間）で治療を終了するが、治療終了後も効果が続き、3年を超えると生存曲線がプラトーになる¹⁸⁾。免疫チェックポイント阻害剤の中止後も効果が長期間持続するということは、イピリムマブの投与によって攻撃が持続するように免疫システムが固定されたということになる。免疫チェックポイント阻害剤の投与によって生体（あるいは腫瘍内）にいったい何が起きているのかという点についてはまだ十分に解明されていない。これらの新薬は高額であり、対費用効果の面からも臨床効果や副作用を予測する指標が待たれている。

III メラノーマの増殖に関連する分子を標的とする薬剤

現在、分子標的薬は多くのがん腫の治療薬として重要な地位を占めているが、メラノーマでは *KIT* 変異

があるときのイマチニブ（本邦未承認）と *BRAF* 阻害剤と *MEK* 阻害剤（本邦未承認、申請中）が海外で承認を受けている。

A *NRAS* / Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路に関連する分子標的薬

MAPK 経路は *NRAS* から *RAF*/*MEK*/*ERK* への信号伝達経路であり、メラノーマ細胞の増殖や生存に関与している（図3）。メラノーマに対する初めての分子標的薬ベムラフェニブの開発の契機は、2002年に Davies らによる *BRAF* 変異の発見である。*BRAF* 変異は白人患者の半数以上に認められ、かつ変異の90%はコドン600のバリン（V）がグルタミン酸（E）に変わる1カ所に集中した点突然変異（V600E）であった¹⁹⁾。*BRAF* 変異の発見から9年間でベムラフェニブが承認されており、肺癌における *ALK* と同様に近年の基礎研究から創薬までの速さに驚かされる。他にメラノーマの治療として標的になる主な分子は図3の一番上流にある *KIT*、その下流の *RAS*/*RAF*/*MEK*/*ERK* とさらに下流の細胞周期チェックポイントに係わる分子群と *PI3K*/*AKT*/*mTOR* の経路である。

白人のメラノーマ患者では半数に *BRAF* 変異を伴うが、アジア人では25-30%である。われわれの検討では、日本人患者における *BRAF* 変異率は25-30%（内95%は V600E、残り5%が V600K）、*NRAS* の変異は7%、*KIT* の変異は5%であり、白人に比べて低

率だった²⁰⁾²¹⁾。この値は中国人のデータとほぼ同じであり、黄色人種における変異率と理解してよいと思われる²²⁾。黄色人種のメラノーマの *BRAF* 変異率が白人に比べて低いのは、*BRAF* 変異の多い表在拡大型が黄色人種では少なく、*BRAF* 変異が稀な末端黒子型の比率が高いことによる。

B BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤

BRAF 阻害剤は V600に変異を起こして下流に過剰なシグナルを伝達するようになってしまった変異 *BRAF* キナーゼを選択的に阻害する薬剤である。最初に認可されたのがベムラフェニブである。2011年に報告されたダカルバジンとの比較試験で奏効率48%対5%、無増悪生存期間期間 (PFS) 中央値5.3か月対1.6か月だった²³⁾。イピリムマブに続いてダカルバジンを上回る生存期間の延長効果が確認された試験結果であった。部分奏効に至るまでの中央値は1-2か月であり、効果の発現が早い。本邦では2014年12月に承認を受けた。本剤は *BRAF* 変異がある場合にのみ有効性が期待できる薬剤である。変異を調べる手法は複数あるが、分子標的薬は1種類の決められた検査法と対で開発が進められ、承認後もその検査法が治療薬選択に必須の方法として承認される。コンパニオン診断と呼ぶ。2番手として登場した dabrafenib もダカルバジンとの比較試験 (BREAK-3) で、PFS 中央値が dabafenib5.1か月、ダカルバジン2.7か月と有意差を認めた²⁴⁾。本邦でも2015年に承認申請を行っている。また3番手の *BRAF* 阻害剤である encorafenib (LGX818) については日本を含む世界同時治験が進行中である。

BRAF 阻害剤は内服開始後速やかに効果が発現するが、単剤では数か月程度で耐性が出現する。耐性の機序としては、変異 *BRAF* 自身の変化によるものと *BRAF* 以外のバイパスを介した下流へのシグナルの再開などが疑われている。MAPK経路では *BRAF* の上流の *NRAS* の変異、*NRAS* に抑制的に働く NF-1 の発現低下、*BRAF* の alternative splicing による *BRAF* 自身の変化 (p61-*BRAF*V600Eやp-61)、*CRAF* の増幅による側副路、下流の *MEK* の変異、*COT* から *MEK* へのシグナル、などによって最終的に *ERK* の活性化が増強している可能性である²⁵⁾。一方、*BRAF* 阻害剤の間欠投与 (断続的な休業) が耐性株の増殖を抑えるという報告もあり興味深い²⁶⁾。また、最近、耐性の原因として間質の線維芽細胞が *BRAF* 阻害剤によって腫瘍細胞が逃げ込めるカプセルを形成している

可能性が示され、それを解除する薬剤の有効性が示されている。腫瘍細胞だけではなく腫瘍周囲の環境を含めた治療戦略が必要になってくると思われる²⁷⁾。

BRAF 阻害剤の治療中に有棘細胞がんやケラトアkantomaなどの皮膚腫瘍が発症する。*BRAF* 変異はないが潜在的に *RAS* 変異がある上皮細胞に *BRAF* 阻害剤が作用すると逆にシグナルが主にバイパス経路を使って流れてしまうことが原因として考えられている²⁸⁾。ただし、発生した有棘細胞癌は切除によって根治可能であり、これまで転移を起こした症例はないといわれている。*BRAF* 阻害剤によって有棘細胞癌やケラトアkantoma以外にも毛を中心とした良性の角化性病変が高率に発生する。たとえば毛孔性苔癬は1/3の患者に発症する。表皮の幹細胞と *BRAF* 阻害剤との関係が注目されるが機序は十分に解明されていない。

BRAF の下流に存在する *MEK* を阻害する薬剤としては、trametinibが2013年、米国FDAに認可された。trametinib単剤での奏効率は20%程度で、変異 *BRAF* 阻害薬に耐性となった症例に対する効果は低いため、単剤での利用価値は乏しい²⁹⁾。しかし、*BRAF* 阻害剤の dabrafenib に trametinib を併用すると、奏効率と奏効期間の改善と有棘細胞癌やケラトアkantomaなどの上皮系腫瘍の発生が抑えられることが確認された。実臨床でも *BRAF* の下流の *MEK* を止めることによって上皮系腫瘍の発症が減ったという事実は、*BRAF* 阻害剤による上皮系腫瘍発生に関する基礎的研究によるバイパス仮説を部分的に追証明したことになった。

KIT 変異がある場合はイマチニブなどの multi-kinase inhibitor が効く可能性があり、NCCNのガイドラインに治療候補薬として掲載されている。*RAS* 変異については、最近 *MEK* 阻害剤 (*MEK162*) が *NRAS* 変異を持つ症例に有効であることが報告された³⁰⁾。

C 日本人における *BRAF*, *NRAS*, *KIT* 変異と臨床病理学的特徴

2005年、Curtinらは長期の紫外線暴露を示唆する病理所見の目立たないメラノーマには *BRAF* 変異が60%程度に認められるのに対し、長期の紫外線暴露を示唆する病理所見を伴う頭頸部の病変には20%しか認められないことを発見し、メラノーマにも臨床病理組織学的な特徴と相関する遺伝子変異があることが示された³¹⁾。さらに、*BRAF* 変異があっても V600E

表2 日本人のメラノーマの遺伝子変異と原発巣の部位と年齢との関係

原発部位	n	年齢 (中央値)	男女比	<i>BRAF</i> (%)	<i>NRAS</i> (%)	<i>KIT</i> (%)
被髪頭部	5	50.8	1:4	80.0	0.0	0.0
顔面	9	66.0	1:2	22.2	33.3	11.1
頸部	9	59.4	1:0	44.4	11.1	11.1
体幹	25	56.5	1:0.92	72.0	8.0	4.0
四肢	30	56.0	1:1.31	56.7	6.7	3.3
手掌足底	45	74.0	1:0.88	8.9	20.0	15.6
爪	24	67.0	1:0.85	12.5	8.3	25.0
粘膜	22	70.0	1:4.5	0.0	9.1	18.2
原発不明転移巣	2	68.5	1:0	0.0	0.0	50.0
Total	171	66.5	1:1.14	30.4	12.3	12.9

*文献33より

は若い女性の体幹四肢の病変, V600K や NRAS 変異は高齢者の日光露出部, KIT 変異は手足粘膜の病変の20%程度に認めることが報告された。一方, 黄色人種については, 中国と韓国の検討では, 白人に認められた性別や年齢との関連性を確認できなかった²²⁾³²⁾。しかし, われわれの検討では, 日本人患者には *BRAF*V600E, V600K, *NRAS*, *KIT* 変異と関連する臨床病理組織学的所見が存在し, 多くは白人の特徴と似ていた³³⁾ (表2)。一方, 白人では変異が少ないとされる頭頸部領域でも, 顔面を除くと日本人の頭頸部病変の *BRAF* 変異率はかなり高く, 特に被髪頭部は体幹と同等に高い *BRAF* 変異率を示した。頭頸部領域は白人では慢性の紫外線暴露を伴う1領域としてまとめられがちであるが, 少なくとも日本人では顔面, 頸部, 被髪頭部に分けて考える必要があると思われた。

D リキッドバイオプシー

BRAF 阻害剤などの分子標的薬は目的とする遺伝子変異の存在が必須となる。多くの場合, 抗がん剤は転移巣をターゲットとするので, 理想的には転移巣の変異の状態では治療薬を選択することが望ましい。しかしすべての転移巣組織を得ることは不可能であり, 原発巣と転移巣間あるいは転移巣間で腫瘍の遺伝子プロファイルあるいは変異をもつがん細胞集団の比率が同じとは限らない。そこで, もし血液に漏れ出てきた腫瘍細胞 (circulating tumor cell) や腫瘍細胞の残骸から転移巣の遺伝子プロファイルの総体を知ることができれば, 治療薬の選択や治療効果, 治療中の薬剤に対する耐性などの情報を得ることができる。低侵襲で体液から腫瘍細胞の情報を得る方法をリキッドバイオプシーと呼び, メラノーマ患者でも血液からの

BRAF 変異の検出が試みられている³⁴⁾。われわれもこれまで末梢血中のメラノーマ細胞から *BRAF* 変異などが検出できることを示してきた³⁵⁾。末梢血中のメラノーマ細胞を用いた解析は有望ではあるが, 腫瘍細胞の採取が煩雑であるなどの問題がある。そこで, 血漿や血清から直接目的とする腫瘍細胞の遺伝子変異をデジタル PCR で検出する方法を試みている。初診時すでに多発転移を認め, 原発巣や年齢, 性別から高率に *BRAF* 変異があると予想されたが, 自然消褪傾向の強い原発巣から変異は検出できなかった患者について末梢血を用いた検索を行ったところ, *BRAF* 変異が検出できた³⁶⁾。リキッドバイオプシーは期待される検査法であるが, 治療薬の選択 (治療効果の予測を担保できるか), 耐性の早期発見, 病勢の指標などに本当に使えるかどうかについてはまだ検討が必要である。

IV 信州大学皮膚科における臨床試験への取り組み

2011年に数十年ぶりにメラノーマの新薬が米国で承認された後, 今までの状況とは少し異なり, いくつかの薬剤については比較的速やかに国内でも臨床試験が開始された。最初は抗 PD-1抗体であるニボルマブ (2014年7月承認), 次に抗 CTLA-4抗体であるイピリムマブ (2015年7月承認), *BRAF* 阻害剤のベムラフェニブ (2014年12月承認), 同 *dabrafenib* と MEK 阻害剤の *trametinib* (申請中), 抗 PD-1抗体である *pembrolizumab* (申請中), *BRAF* 阻害剤の LGX818 と MEK 阻害剤の MEK162 の単剤あるいは併用試験などである。このうち当院は *dabrafenib* と *trametinib* を除くほぼすべての新薬について, 国立がん研究センター中央病院と静岡がんセンターとともに臨床試験を

担ってきた。前述のようにニボルマブは世界に先駆けて認可を受け、アジュバント療法としてのイピリムマブとニボルマブの比較試験やLGX818とMEK162については世界同時治験に参加している。世界で行われている臨床試験に最初から加わっていくことは、ガラパゴス化の回避とドラッグラグの解消につながるのではないかと期待している。

臨床試験を安全かつ正確に完遂するためには膨大な仕事量を要する。当院は2001年という国内的にも非常に早い時期に臨床試験をサポートする治験管理センター（現名称は臨床研究支援センター：初代センター長 斎田俊明教授，第2代センター長 大森 栄教授，第3代センター長 奥山隆平教授，副センター長 五十嵐隆教授 松本和彦准教授）が開設された。臨床試験前の審査，さまざまな書類のチェック，患者さんとの情報交換や医師への情報の橋渡しなど，同センターのスタッフ，臨床研究コーディネーター，事務方の手厚いサポートを受けており，これが多くの臨床試験を依頼される最大の理由ではないかと考えている。

V ま と め

本邦における進行期メラノーマの治療法は2014年7月から大きく変貌した。それまで手の打ちようのなかった患者さん達の中に長期生存者が出始めている。免疫チェックポイント阻害剤は多数のがん患者に臨床効果を示す可能性のある史上初の免疫療法剤である。またこれまで効果の乏しかったがんワクチン療法や樹

状細胞療法，あるいは腫瘍崩壊性ウイルス（2015年10月に米国でメラノーマに対して承認）などの新規局注療法剤や放射線療法との組み合わせでさらに高い臨床効果を狙える可能性がある。これらの薬剤は非常に稀な腫瘍であるメラノーマで開発が始まったが，抗PD-1抗体については本邦でも2015年末に非小細胞性肺癌に対しても承認された。免疫チェックポイント阻害剤の候補分子は抗CTLA-4や抗PD-1抗体以外にも複数存在するため，今後もメラノーマに限らず多くのがん腫の治療戦略を変える可能性がある。一方，免疫チェックポイント阻害剤には重篤な自己免疫学的な副作用が出現することがあるため，患者と家族とのコミュニケーション，そして院内における連携がますます重要になってくる。また，これらの新薬は極めて高額であり，効果と副作用を予測するバイオマーカーの探索が必須である。

謝 辞

臨床試験に参加して下さった患者さんとそのご家族，患者さんを紹介して下さった県内外の先生方，いつも手術でご協力いただいている当院第1外科と第2外科の先生方，臨床試験に関連する諸検査や副作用対策で診療いただいている多くの診療科の先生方，中央放射線部，臨床研究支援センターの皆さん，JCOG皮膚腫瘍グループ所属施設の先生方，そして当科の奥山隆平教授ほか医局員，事務の方に感謝します。

文 献

- 1) Wiemann B, Starnes CO: Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther* 64: 529-564, 1994
- 2) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, Golstein P: A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4. *Nature* 328: 267-270, 1987
- 3) Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH: Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 3: 541-547, 1995
- 4) Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, Thompson CB, Griesser H, Mak TW: Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4. *Science* 270: 985-988, 1995
- 5) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T: Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 11: 3887-3895, 1992
- 6) Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T: Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 11: 141-151, 1999
- 7) Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 271: 1734-1736, 1996

- 8) Nishikawa H, Sakaguchi S : Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 27 : 1-7, 2014
- 9) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ : Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363 : 711-723, 2010
- 10) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD : Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364 : 2517-2526, 2011
- 11) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L : Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis : a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 8 : 793-800, 2002
- 12) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N : Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 : 12293-12297, 2002
- 13) Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL : Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors : safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28 : 3167-3175, 2010
- 14) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M : Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369 : 122-133, 2013
- 15) Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Borresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyfjord JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Ilicic T, Imbeaud S, Imielinski M, Jager N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, Lopez-Otin C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdes-Mas R, van Buuren MM, van't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR, Australian Pancreatic Cancer Genome I, Consortium IBC, Consortium IM-S, PedBrain I, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR : Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500 : 415-421, 2013
- 16) Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA : Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 371 : 2189-2199, 2014
- 17) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. : PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372 : 2509-2520, 2015
- 18) Delyon J, Maio M, Lebbe C : The ipilimumab lesson in melanoma : achieving long-term survival. *Semin Oncol* 42 : 387-401, 2015

- 19) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA : Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417 : 949-954, 2002
- 20) Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, Oguchi M, Murata H, Goto Y, Uchiyama A, Ogawa E, Hayashi K, Koga H, Okuyama R : Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 66 : 240-242, 2012
- 21) Uhara H, Ashida A, Koga H, Ogawa E, Uchiyama A, Uchiyama R, Hayashi K, Kiniwa Y, Okuyama R : NRAS mutations in primary and metastatic melanomas of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 19 : 544-548, 2014
- 22) Si L, Kong Y, Xu X, Flaherty KT, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S, Mao L, Guo J : Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients : large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432-case cohort. *Eur J Cancer* 48 : 94-100, 2012
- 23) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA : Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364 : 2507-2516, 2011
- 24) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr., Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB : Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma : amulticentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380 : 358-365, 2012
- 25) Lito P, Rosen N, Solit DB : Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med* 19 : 1401-1409, 2013
- 26) Sun C, Wang L, Huang S, Heynen GJ, Prahallad A, Robert C, Haanen J, Blank C, Wesseling J, Willems SM, Zecchin D, Hobor S, Bajpe PK, Liefink C, Mateus C, Vagner S, Grenrum W, Hofland I, Schlicker A, Wessels LF, Beijersbergen RL, Bardelli A, Di Nicolantonio F, Eggermont AM, Bernards R : Reversible and adaptive resistance to BRAF (V600E) inhibition in melanoma. *Nature* 508 : 118-122, 2014
- 27) Hirata E, Girotti MR, Viros A, Hooper S, Spencer-Dene B, Matsuda M, Larkin J, Marais R, Sahai E : Intravital imaging reveals how BRAF inhibition generates drug-tolerant microenvironments with high integrin beta1/FAK signaling. *Cancer Cell* 27 : 574-588, 2015
- 28) Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zamboni A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R : RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 366 : 207-215, 2012
- 29) Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, Hamid O, Schuchter L, Cebon J, Ibrahim N, Kudchadkar R, Burris HA 3rd, Falchook G, Algazi A, Lewis K, Long GV, Puzanov I, Lebowitz P, Singh A, Little S, Sun P, Allred A, Ouellet D, Kim KB, Patel K, Weber J : Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 367 : 1694-1703, 2012
- 30) Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, Blank CU, Hauschild A, Beck JT, St-Pierre A, Niazi F, Wandel S, Peters M, Zubel A, Dummer R : MEK162 for patients with advanced

- melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 14 : 249-256, 2013
- 31) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC : Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353 : 2135-2147, 2005
 - 32) Jin SA, Chun SM, Choi YD, Kweon SS, Jung ST, Shim HJ, Yun SJ : BRAF mutations and KIT aberrations and their clinicopathological correlation in 202 Korean melanomas. *J Invest Dermatol* 133 : 579-582, 2013
 - 33) Sakaizawa K, Ashida A, Uchiyama A, Ito T, Fujisawa Y, Ogata D, Matsushita S, Fujii K, Fukushima S, Shibayama Y, Hatta N, Takenouchi T, Uehara J, Okuyama R, Yamazaki N, Uhara H : Clinical characteristics associated with BRAF, NRAS and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 80 : 33-37, 2015
 - 34) Board RE, Ellison G, Orr MC, Kemsley KR, McWalter G, Blockley LY, Dearden SP, Morris C, Ranson M, Cantarini MV, Dive C, Hughes A : Detection of BRAF mutations in the tumour and serum of patients enrolled in the AZD6244 (ARRY-142886) advanced melanoma phase II study. *Br J Cancer* 101 : 1724-1730, 2009
 - 35) Sakaizawa K, Goto Y, Kiniwa Y, Uchiyama A, Harada K, Shimada S, Saida T, Ferrone S, Takata M, Uhara H, Okuyama R : Mutation analysis of BRAF and KIT in circulating melanoma cells at the single cell level. *Br J Cancer* 106 : 939-946, 2012
 - 36) Ashida A, Uhara H, Mikoshiba A, Sakaizawa K, Kumagai N, Koga H, Okuyama R : Melanoma with BRAF Mutation in Circulating Cell-free DNA despite no Mutation in the Primary Lesion : A Case Report. *Acta Derm Venereol* 96 : 128-129, 2016

(H 27. 11. 10 受稿)
