

— 総説 —

口腔がんの免疫療法—免疫チェックポイント阻害薬の現状と展望—

富原 圭

新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

Immunotherapy in oral cancer: Current state and future perspective of immune checkpoint inhibitors

Kei Tomihara

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

令和4年10月3日受付 令和4年10月4日受理

キーワード：口腔がん, がん免疫療法, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫逃避

【はじめに】

口腔がんは、90%以上が口腔粘膜に発生する扁平上皮がんであり、残りは唾液腺がんや口腔領域に発生するその他の悪性腫瘍からなる¹⁾。特に、口腔扁平上皮がんでは、喫煙や飲酒、不適合な義歯などの不良補綴物や齲蝕による口腔粘膜への慢性的な刺激が危険因子とされ、人口の高齢化とともに近年では罹患数が増加傾向にある^{2,3)}。

口腔がんは、近年の診断・治療技術の進歩によって、治療成績は著しく改善している。治療の基本は外科療法であり、初期のものでは外科的切除や放射線治療の一つである小線源治療によって良好な治癒が得られる場合が多い。進行がんでは、広範切除と血管吻合による遊離皮弁を用いた再建手術が主流となっているが、さらに進行したものは、放射線療法や化学療法、それらの複合療法などによって腫瘍がいったん縮小してから救済手術が行われる場合もある。しかし、広範囲な外科切除では、咀嚼や嚥下、構音などの重要な口腔機能が大きく損なわれることもしばしばで、また、切除不能な症例に対する従来の化学療法剤を用いた複合療法の治療効果は依然乏しく、新たな治療薬の開発に期待が寄せられていた。

2013年に口腔がんに適応が追加承認となった上皮成長因子受容体 Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) に対する IgG1 モノクローナル抗体薬のセツキシマブは、切除不能症例に対する一定の生存期間延長に寄与するところとなった⁴⁾。セツキシマブは、その優れた治療効果から、放射線療法や他の化学療法剤との併用で効果を示しているが^{5,6)}、一方で不応例の存在や耐性化の問題など、その有効性には一定の限界がある。

本邦の本庶博士らが発見した PD-1、米国の Allison 博

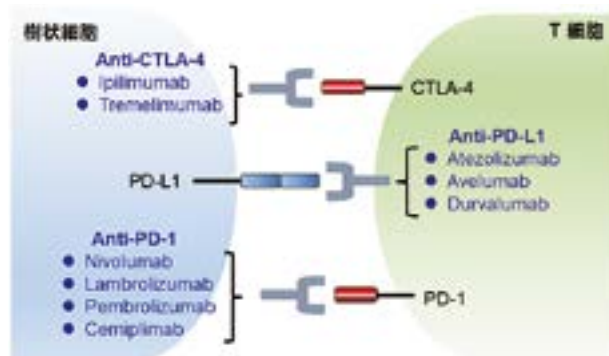


図1. 免疫チェックポイント分子を標的とした治療薬の開発

士らが発見した CTLA-4、さらに、PD-1 のリガンド分子である PD-L1 は、免疫チェックポイント分子と呼ばれ、樹状細胞と T 細胞との免疫応答に対して抑制的に働くことが知られている^{7,8)}。そして、これら免疫抑制分子に対する抗体治療薬が免疫チェックポイント阻害薬であり (図1)、本庶博士と Allison 博士が2018年にノーベル医学生理学賞を同時受賞されたのは記憶に新しい。本邦では、免疫チェックポイント阻害薬のうち、抗 PD-1 抗体のニボルマブが、2017年に口腔がんを含む頭頸部がんに対して承認となり、続いて2019年に、同じく抗 PD-1 抗体のペムプロリズマブが、頭頸部がんに対して承認となった (表1)。これらの治療薬は、従来の化学療法と比べて著しく優れた臨床効果を示し、がんの薬物療法はまさに劇的に変化することとなった。

本総説では、本邦における口腔がんに対する免疫チェックポイント阻害薬を使用したがん免疫療法について、その開発に至る背景から口腔がんの実臨床における現状と今後の展望について、現在行われている臨床研究や基礎研究の内容を含めて紹介する。