

令和 3 年 4 月 19 日現在

機関番号：17102
研究種目：奨励研究
研究期間：2020～2020
課題番号：20H01058
研究課題名 日常診療情報・遺伝子解析による免疫チェックポイント阻害薬の有害事象リスク因子探索

研究代表者

松金 良祐 (matsukane, ryosuke)

九州大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：研究計画に従い、当院での免疫チェックポイント阻害薬使用患者のレジストリ構築を継続した。適応拡大に従い14癌種に対し817名の登録を行うことができた。

免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)に対し、HLA遺伝子型解析がirAE発症のリスク因子と考え解析を試みたが、新規因子として導出することはできなかった。一方、血液中の好中球とリンパ球の比であるneutrophil to lymphocyte ratio(NLR)が間質性肺炎の予測因子となることが分かった。間質性肺炎発症患者では発症4週間前よりNLRの上昇がみられ、重症化との相関も観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レジストリに蓄積される多くの臨床情報から、各々のirAEのリスク因子解析を実施した結果、血液中の好中球とリンパ球の比であるNLRが間質性肺炎の発症予測や重症度予測因子となることが分かった。当院の免疫チェックポイント阻害薬患者レジストリに含まれる項目は、いずれも日常臨床で使用可能なものである。NLRもいずれの施設においても算出可能であり、今後さらなるエビデンスの蓄積、確立によりirAE早期発見のバイオマーカーとして実用化可能と考える。irAEのリスク因子解析を継続することで、より安全な免疫チェックポイント阻害薬の治療を提供することができると考える。

研究分野：臨床腫瘍薬学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 免疫関連有害事象 間質性肺炎 好中球/リンパ球比

1. 研究の目的

免疫機能の負の制御因子である Programmed cell death 1 (PD-1)は、がん免疫療法の標的となっており、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor, ICI)による PD-1 阻害は、がんに対する自己免疫を活性化させ抗腫瘍効果を発揮する。一方で、ICI による PD-1 阻害は、免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)を多臓器で発症させることから、その対処法がガイドライン等により整備されてきたが、リスク因子は未だに明らかになっておらず、十分な対策が出来ていないのが現状である。このため irAE のリスク因子を明らかにすることは、ICI の適正使用を推進する上で非常に臨床的意義が高い。

これまで我々は、当院での ICI 使用患者の治療効果、irAE の発生時期や重症度、さらに治療前後の臨床検査値など日常診療情報を網羅した患者レジストリの構築を進めてきた。これらの情報が患者の免疫状態を的確に反映することを利用し、我々は irAE 発症時期や重症度の予測に成功している。しかし、患者個々の irAE 発症の予測にまでには至っておらず、新たなリスク因子の探索が急務である。

ここで、ヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)は、ほぼ全ての細胞に存在し、免疫反応を司る重要な遺伝子である。両親から一対ずつ受け継がれた特定の HLA 遺伝子型の保持が、様々な遺伝性・自己免疫性疾患の原因となることが報告されている(Dendrou et al, Nature Reviews Immunology 18, 325, 2018)。irAE は薬剤誘発性の自己免疫性疾患と位置付けられるため、患者個々の HLA 遺伝子型の違いが irAE 発症のリスク因子の新たな指標となる可能性が考えられる。

そこで本研究では、当院で集積してきた患者レジストリに患者個々の HLA 遺伝子型の解析を組み合わせ、irAE 発症の新規リスク因子を探索する。さらに irAE 発症における高リスク患者の同定を試み、より安全性の高い ICI 治療のエビデンス構築を目的とする。

2. 研究成果

研究計画に従い、当院での ICI 使用患者の治療効果、irAE の発生時期や重症度、さらに治療前後の臨床検査値など日常診療情報を網羅した患者レジストリの構築を継続した。免疫チェックポイント阻害薬の適応拡大に従い、2021 年 3 月時点において 14 癌種に対し、800 名を超える患者の登録を行うことができた。

免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)の早期発見および予測のために、患者個々の HLA 遺伝子型の解析が irAE 発症のリスク因子の新たな指標となる可能性を考慮し解析を試みた。しかしながら多様な irAE の発現に対し新規のリスク因子として導出することはできなかった。さらなる症例の追加が必要と考えられる。

一方、レジストリに蓄積される多くの臨床情報から、各々の irAE のリスク因子解析を実施した結果、血液中の好中球とリンパ球の比である好中球/リンパ球比 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)が間質性肺炎の予測因子となることが分かった。間質性肺炎発症患者では発症もしくは自覚症状出現の 4 週間前より徐々に NLR の上昇が観察された(Fig. 1a, b)。また発症時点での NLR の上昇はその後の間質性肺炎の重症化と相関しており、重症度の予測にも使用できることが示された(Fig. 1c.d)。さらに、従来から利用されている間質性肺炎の特異的マーカーである KL-6 でも同様の解析を実施したところ、早期発見マーカーとしての利用や、重症度の予測はできなかった(Fig.2a-c)。日常臨床マーカーである NLR はいずれの施設においても測定でき、今後さらなるエビデンスの蓄積により irAE 早期発見のバイオマーカーとして実用化可能と考える。

Figure 1

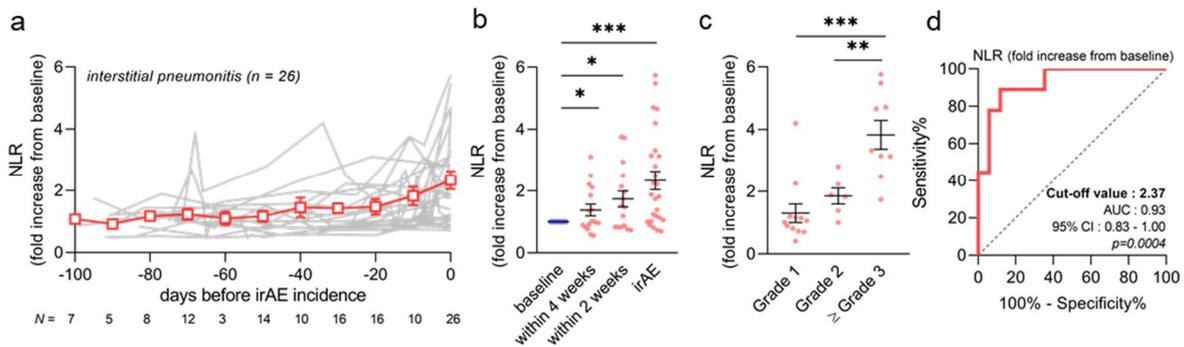
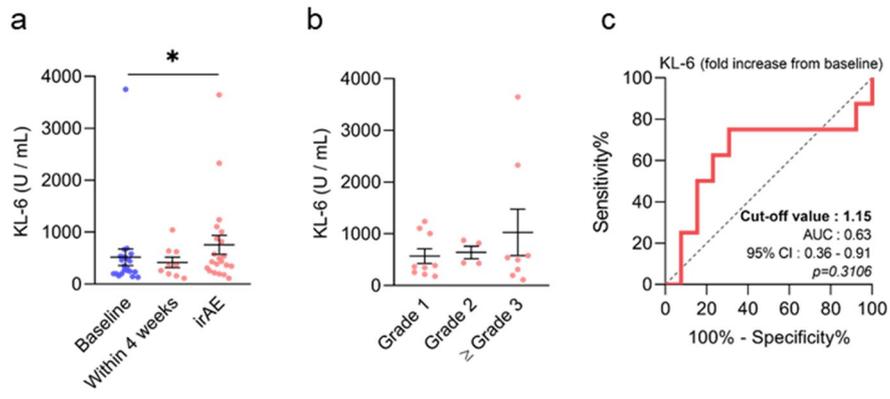


Figure 2



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsukane Ryosuke, Watanabe Hiroyuki, Minami Haruna, Hata Kojiro, Suetsugu Kimitaka, Tsuji Toshikazu, Masuda Satohiro, Okamoto Isamu, Nakagawa Takashi, Ito Takamichi, Eto Masatoshi, Mori Masaki, Nakanishi Yoichi, Egashira Nobuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-79397-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名