

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32669

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16400

研究課題名（和文）ニボルマブによる免疫関連有害事象発現リスク予測システムの開発

研究課題名（英文）Development of a system for predicting the risk of nivolumab-induced immune-related adverse events

研究代表者

宇田川 智野 (Udagawa, Chihiro)

日本獣医生命科学大学・獣医学部・講師

研究者番号：20774160

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：免疫チェックポイント阻害剤の一つであるニボルマブ（オプジーボ）の抗腫瘍効果は、免疫抑制機構の解除という非特異的な作用によるため、免疫関連有害事象（irAE）と称される副作用が報告されている。irAE出現の詳細なメカニズムは解明されていないが、irAE出現における個人のリスクを予測するためのバイオマーカーの同定は重要な課題である。本研究では622人の日本人を対象とし、ゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、ニボルマブによる免疫関連有害事象との関連が示唆される90カ所の多型を同定した。また、有害事象の一つである甲状腺機能低下症との関連が示唆される一つの多型を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニボルマブによるirAEのリスクを評価するための予測マーカーを同定することは、がん患者に安全な治療を提供する上で重要である。本研究は、日本人集団を対象とした初めてのゲノム網羅的な解析であり、関連が示唆されるSNPsを同定した。有意な関連を示すSNPは認められなかったが、本研究結果はさらなる研究に繋がる仮説生成型研究であると考えられる。今後、追試験や機能的解析が展開されることで、臨床応用可能なマーカーの同定や、irAE発生のメカニズムの解明に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：One of the immune checkpoint inhibitors, nivolumab, activates the antitumor cytotoxic activity of T cells. As is common with many cancer treatment strategies, treatment with nivolumab can lead to specific adverse drug reactions, otherwise referred to as immune-related adverse events (irAEs). Although the precise mechanism(s) associated with the development of irAEs remains unclear, it is becoming increasingly important to identify biomarkers to predict the type and possible severity of irAEs that could occur in patients after treatment.

Here, to identify clinically useful genetic markers for predicting the risk of nivolumab-induced irAEs before starting treatment, we performed a genome-wide association study in a total of 622 Japanese patients, and identified 90 SNPs as possible genetic susceptibility factors for the risk of nivolumab-induced irAEs. In the subgroup analysis, we identified an SNP that could be a predictive marker for the risk of nivolumab-induced hypothyroidism.

研究分野：ゲノム薬理学

キーワード：ファーマコゲノミクス ゲノムワイド関連解析 免疫関連有害事象

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん免疫療法は、手術、放射線治療、化学療法にらぶ第 4 のがん治療として認識されている。免疫チェックポイント阻害剤の一つであるニボルマブ（オプジーボ）は、T 細胞の Programmed cell death-1 (PD-1) と結合することで、T 細胞ががん細胞からの妨害を受けることなく、活性化を維持してがん細胞への攻撃を促進する。本邦においては 2014 年に承認され、非小細胞がん、悪性黒色腫、頭頸部がん等、複数のがん種において適用されている。

ニボルマブの抗腫瘍効果は、免疫抑制機構の解除という非特異的な作用によるため、免疫関連有害事象 (immune-related adverse event; irAE) と称される副作用が、皮膚や胃腸、内分泌系など、様々な臓器およびタイミングで出現することが報告されている。そのほとんどが軽度から中程度の重症度であるものの、致死的な経過をたどる場合もある。ニボルマブによる irAE に関する正確なメカニズムは解明されておらず、irAE 出現を予測するためのバイオマーカーも開発されていない。ニボルマブは今後も承認されるがん種が増える可能性があり、ニボルマブ治療開始前に irAE 出現におけるリスクを予測するシステムの開発は、社会的にも非常に重要な課題である。

### 2. 研究の目的

生殖細胞系列の多型は、様々な治療薬における副作用の出現マーカーとして研究が進んでいる。しかしながら、ニボルマブによる irAE と生殖細胞系列多型の関連解析研究はわずかし報告されておらず、日本人集団を対象としたゲノム網羅的な解析はこれまで行われていない。異なる人種で開発された遺伝的マーカーは日本人集団においても有用であるとは限らないため、本研究では日本人に対して irAE 出現リスクを予測できるマーカーを探索することとした。予測マーカーを同定することで、医師は irAE 出現リスクが高い患者を注意深くモニタリングでき、がん患者により安全な治療を提供することを目的とする。

### 3. 研究の方法

ニボルマブ単剤治療を受けた 622 人を対象に、後ろ向きコホート研究を実施した。irAE は有害事象の分類基準に従い評価し、グレード 1 以上の irAE を示した患者をケース群と定義し、irAE を示さなかった患者をコントロール群と定義した。ゲノム網羅的に遺伝子多型の型判定を行い、ケース・コントロール関連解析を実施することで、ニボルマブによる irAE と関連のある多型の同定を試みた。図 1 に示すように、本研究はスクリーニング (Genome-wide association study; GWAS) と追試験 (Replication) の 2 段階で実施した。

#### (1) ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

ニボルマブ単剤治療を受けた 401 人のがん患者を対象とした。血液より抽出したゲノム DNA を用いて、イルミナ社製の SNP アレイ (Human Omni Express Exome) により全ゲノム領域にわたる約 95 万 SNPs のタイピングを実施した。ケース群 315 人と、コントロール群 86 人の 2 群間でケース・コントロール関連解析を行った。

#### (2) 追試験 (Replication)

GWAS にて irAE との関連が示唆された SNPs について、独立した別の集団で再現性を検証した。ニボルマブ単剤治療を受けた 221 人のがん患者を対象とし、ケース群 205 人と、コントロール群 16 人で GWAS 同様の解析を行った。

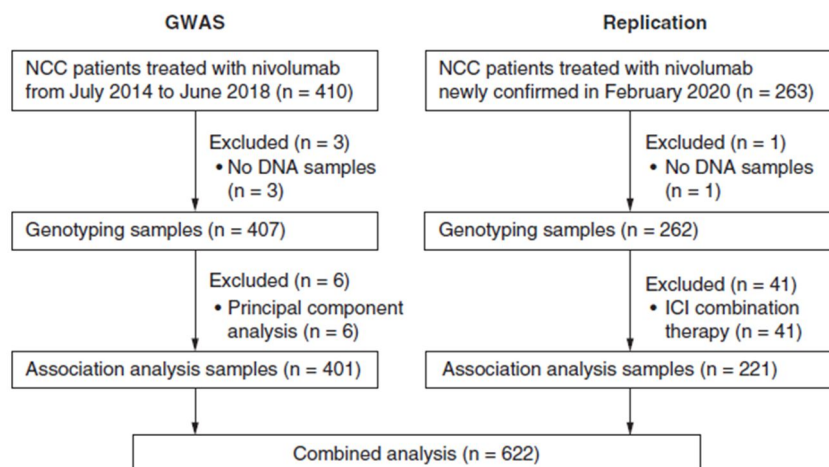


図 1. 研究方法

#### 4. 研究成果

##### (1) irAEの種類について

本研究の対象とした622人で観察されたirAE(グレード1以上)のうち、肝障害、発疹、掻痒、食欲不振、下痢は10%以上の患者で出現していた。また、ニボルマブによる重篤なirAEとして報告されている甲状腺機能低下症は、42人の患者で出現していた。

##### (2) ゲノム解析について

GWASでは407人のゲノムDNAを用いて、約95万SNPsのタイピングを実施した。その後クオリティーコントロールを行い、基準を満たした常染色体の364,954SNPs、および401人についてケース・コントロール関連解析を実施した。GWASステージで有意水準を満たすSNPは検出されなかったが、P値が $1.00 \times 10^{-3}$ 未満であった507SNPsに対して、新たな集団を用いて追試験(Replication)を行った。合計622人を対象として解析した結果、ニボルマブによるirAEと有意な関連を示すSNPは同定されなかったものの、90SNPsにおいて関連性が示唆された。本研究で最も強い関連が示唆されたSNPは、21番染色体の遺伝子間領域に存在するrs469490であった( $P_{combined}=2.97 \times 10^{-7}$ 、オッズ比=5.15、95%CI: 2.39-13.22; 図2)。in silico解析を実施したが、本SNPの潜在的な機能は不明であった。

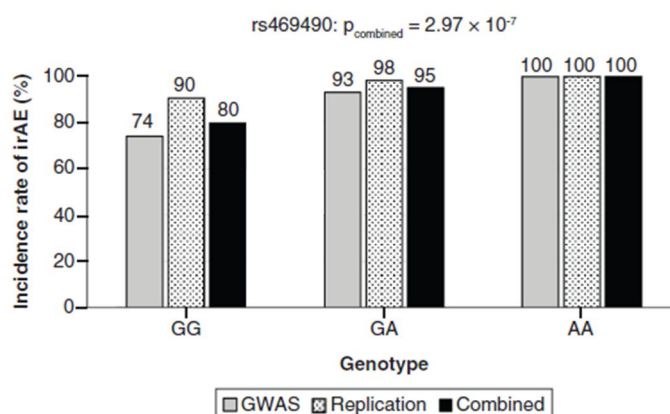


図2. rs469490の遺伝子型別irAE出現頻度

さらに、甲状腺機能低下症はニボルマブ治療による最も頻度の高い重篤なirAEであることから、甲状腺機能低下症の遺伝的マーカーを同定するためのサブグループ解析も実施した。ケース群42人、コントロール群579人で解析した結果、15番染色体の遺伝子間領域に存在するrs8023690において関連が示唆された( $P_{combined}=2.58 \times 10^{-7}$ 、オッズ比=4.09、95%CI: 2.21-8.15)。本SNPの機能的役割はこれまでに報告がない。rs8023690は、ニボルマブによるirAEとは関連がなかった( $P_{combined}=0.94$ 、オッズ比=0.98、95%CI: 0.72-1.33)ことから、甲状腺機能低下症のリスクに対する特異的な予測マーカーである可能性が示唆された。

本研究では、ニボルマブによるirAEのリスクに対する遺伝的因子として90SNPsを同定した。これらのSNPの臨床的有用性および重要性の評価については、さらなる検証研究や機能的解析研究を行う必要があるが、今後の研究につながる重要な仮説生成型研究であると考えられる。

##### <引用文献>

Udagawa C, Nakano MH, Yoshida T, Ohe Y, Kato K, Mushiroda T, Zembutsu H. Association between genetic variants and the risk of nivolumab-induced immune-related adverse events. *Pharmacogenomics*. 2022. 23(16):887-901.

5. 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 Udagawa C, Nakano MH, Yoshida T, Ohe Y, Kato K, Mushiroda T, Zembutsu H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Association between genetic variants and the risk of nivolumab-induced immune-related adverse events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacogenomics	6. 最初と最後の頁 887-901
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2217/pgs-2022-0113.	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〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------