

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17202

研究課題名（和文）PD-1/Tim-3発現T細胞に着目したがん免疫療法関連薬剤性肺炎の機序解明

研究課題名（英文）Mechanism of drug-induced pneumonia associated with cancer immunotherapy focusing on PD-1 / Tim-3 expressing T cells

研究代表者

田原 正浩（Masahiro, Tahara）

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：30812846

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ICI肺炎を含む薬剤性肺炎が疑われる患者を対象に、診断のため気管支肺胞洗浄を行い、病変部から採取した洗浄液や経気管支肺生検により、肺実質中のリンパ球の表面マーカーや各種サイトカインを網羅的に測定しました。ICI肺炎群では、気管支肺胞洗浄液中のCD8陽性T細胞のPD-1、Tim-3発現率及び両者の共発現率が、通常の抗がん剤による肺炎群と比べて有意に上昇していました。PD-1とTim-3を共発現するCD8陽性T細胞は、免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺炎において重要な役割を担っている可能性が示されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療において、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は、がん細胞の免疫逃避を防ぎ、体の防御機構を効果的に活性化します。しかし、この治療には副作用として薬剤性肺炎があります。我々の研究では、この肺炎発症における免疫細胞の役割を明らかにし、副作用の治療法を改善することを目指しました。その結果、PD-1とTim-3という特殊なマーカーを発現する免疫細胞が薬剤性肺炎の発症に深く関わっていることが判明しました。この研究から見出されたマーカーは、ICIによる薬剤性肺炎の新たな治療戦略への可能性を示し、より安全ながん治療の実現を通じての社会貢献が期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this study, we included patients with suspected drug-induced pneumonia, such as ICI pneumonia, who underwent diagnostic bronchoalveolar lavage; the procedures performed were analyses of bronchoalveolar lavage fluid and transbronchial lung biopsies from lesions to comprehensively evaluate lymphocyte surface markers and various cytokines within the lung parenchyma. Notably, CD8-positive T cells co-expressing PD-1 and Tim-3, which exhibit high cytotoxic potential, may play a crucial role in the pathogenesis of drug-induced pneumonia caused by immune checkpoint inhibitors.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：薬剤性肺炎 免疫チェックポイント阻害薬

様 式 C 1 9 . F - 1 9 - 1 . Z - 1 9 (共 通)

1 . 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor; ICI)を用いたがん免疫療法は、抗がん化学療法において不可欠な存在となった。ICI は、がん細胞の免疫逃避機構を阻害し、T 細胞を再活性化させることで抗がん作用を発揮する。一方で、T 細胞の過剰な活性化とサイトカイン放出症候群は免疫関連有害事象を引き起こし、がん免疫療法の大きな課題となっている。特に ICI による薬剤性肺炎(以下、ICI 肺炎)は頻度が比較的高く、致死的となるため、ICI によるがん治療において最も重要な副作用であり、社会的にも大きな問題となっているが、その詳細な発症機序は不明である。

我々は ICI 肺炎を発症した患者の気管支肺胞洗浄液における CD8 陽性 T 細胞において、programmed death-1(PD-1)と T-cell immunoglobulin and mucin domain 3(Tim-3)という二つの免疫チェックポイント分子が高発現していることを見出し、これが ICI 肺炎の発症に関与しているのではないかと考えた。

2 . 研究の目的

ICI 肺炎の病態解明のため、薬剤性肺炎を発症した患者の気管支肺胞洗浄液中の T 細胞における PD-1 及び Tim-3 の発現を解析し、さらに治療標的となり得るサイトカインを同定する。

3 . 研究の方法

研究 薬剤性肺炎患者の前向きコホート研究

ICI 肺炎を含めた薬剤性肺障害が疑われ診断目的に気管支肺胞洗浄を行う患者 28 名を対象とした前向きコホート研究を行った(倫理委員会承認番号:H30-084, UMIN000033951)。具体的には、ICI 投与中または ICI 以外の通常の抗がん剤投与中に肺病変が出現した患者を対象とし、病変部の気管支肺胞洗浄や経気管支肺生検を行い CD8⁺PD-1⁺Tim-3⁺Tcell を含めたリンパ球の解析をフローサイトメトリーで解析した(図 1 参照)。

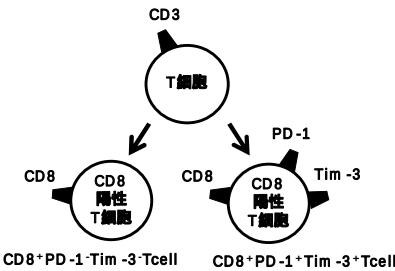


図1 フローサイトメトリーを用いたT細胞の分離

研究 ICI 肺炎を発症した患者のマルチサイトカイン測定

マルチサイトカイン測定法を用いて、図 2 に示す気管支肺胞洗浄液中のサイトカインを網羅的に測定し、ICI 肺炎患者で特異的に増加しているサイトカインを同定した。

Galectin-9	Granzyme A	Granzyme B	INF-γ	IL-1β
IL-2	IL-3	IL-5	IL-6	IL-10
IL-13	IL-17	IL-21	IL-27	TNF-α

図2 マルチサイトカイン測定項目

これらの研究により、ICI 肺炎発症における CD8⁺PD-1⁺Tim-3⁺Tcell を含めたリンパ球の機能解析を行い、ICI 肺炎の新たな治療標的となり得るサイトカインの候補を見出す、本研究を立案した(図 3 参照)。

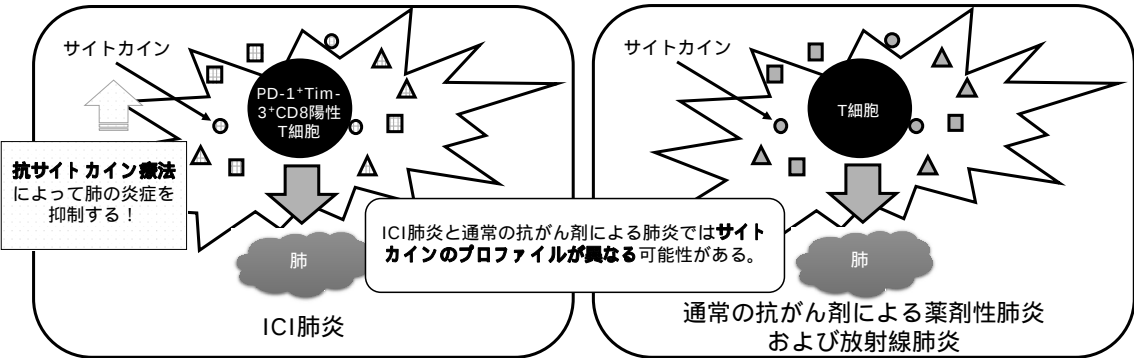


図3 ICI 肺炎発症の際におけるCD8⁺PD-1⁺Tim-3⁺Tcellを含めたリンパ球およびサイトカインについて

4. 研究成果

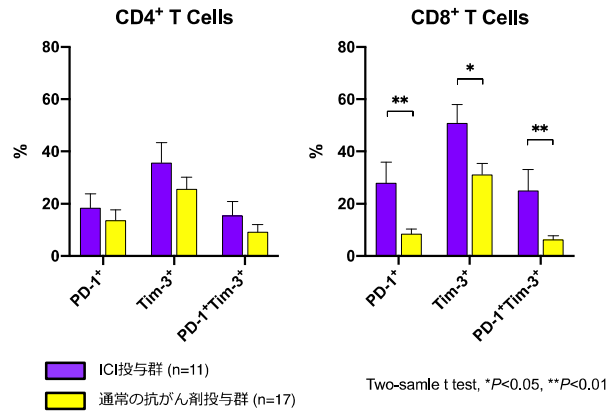
患者背景を図4に示す。ICI 投与群は11例(ニボルマブ3例、ペムブロリズマブ3例、デュルバルマブ3例、アベルマブ2例)、通常の抗がん剤投与群は17例であった。年齢中央値は71歳、男性14例、女性14例であった。ICI 投与群では気管支肺胞洗浄液におけるCD8陽性T細胞のPD-1発現率($p=0.008$)、Tim-3発現率($p=0.02$)さらにはPD-1とTim-3の共発現率($p=0.009$)が通常の抗がん剤投与群と比較し有意な上昇を認めた(図5)。

図4 患者背景

	ICI投与群 (n=11)	通常の抗がん剤投与群 (n=17)
年齢(歳)	73 [64-81]	68 [51-85]
男性	5 (62%)	9 (53%)
癌の種類		
非小細胞肺癌	8 (73%)	5 (30%)
小細胞肺癌	0 (0%)	1 (6%)
メラノーマ	1 (9%)	0 (0%)
乳癌	0 (0%)	5 (29%)
その他	2 (18%)	6 (35%)
免疫チェックポイント阻害薬		
ニボルマブ	3 (27%)	-
ペムブロリズマブ	3 (27%)	-
デュルバルマブ	3 (27%)	-
アベルマブ	2 (19%)	-
通常の抗がん剤		
殺細胞性抗癌剤	-	8 (48%)
mTOR阻害薬	-	1 (6%)
分子生物学的製剤	-	4 (23%)
その他	-	4 (23%)
喫煙歴		
非喫煙者 / 前喫煙者 / 現喫煙者	0 / 6 / 5	6 / 10 / 1
PS	0 [0-1]	0 [0-1]
薬剤性肺炎のGrade (CTCAE)	2.5 [1-3]	2 [1-3]
薬剤性肺炎に対する治療薬		
プレドニソロン	8 (73%)	7 (54%)
シクロスポリン	0 (0%)	1 (6%)

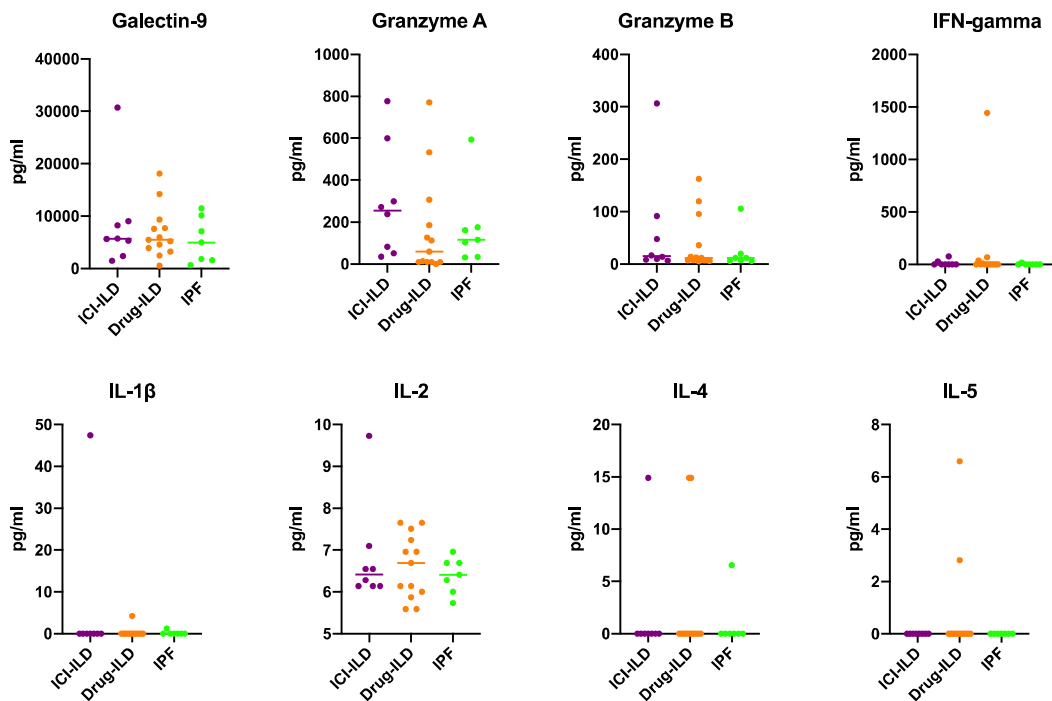
データは中央値 [最小-最大]もしくは頻度 (%)で示す。

図5 気管支肺胞洗浄液中のT細胞におけるPD-1とTim-3の発現率



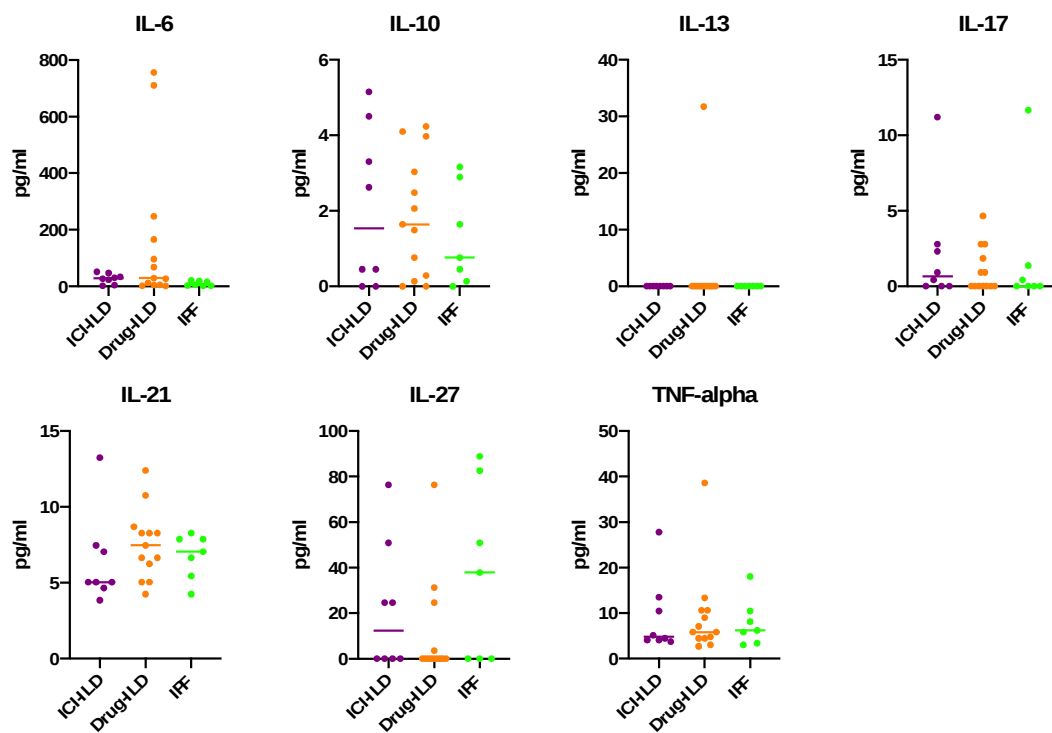
網羅的なサイトカイン測定の結果を図6-1、6-2に示す。ICI 投与群と通常の抗がん剤投与群、特発性肺線維症群(コントロール)において、合計15種類のサイトカイン発現を比較したが、各群で有意な差を持って発現が異なるサイトカインは認められなかった。

図6-1 マルチサイトカイン測定結果



one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test, There was no significant association in any cytokines.

図6-2 マルチサイト カイン測定結果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田原 正浩, 山崎 啓, 池上 博昭, 矢寺 和博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液の解析
3. 学会等名 第39回産業医科大学学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田原正浩、山崎啓、池上博昭、矢寺和博
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液の解析
3. 学会等名 第38回産業医科大学学会
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------