

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：24701
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2022
課題番号：20K17541
研究課題名(和文) 免疫チェックポイント阻害剤治療における超早期HLA拘束性内分泌バイオマーカー

研究課題名(英文) Earliest HLA-bound endocrine biomarkers in immune checkpoint inhibitor therapy.

研究代表者
栗本 千晶 (KURIMOTO, CHIAKI)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：90751040
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)：本研究においては免疫チェックポイント阻害剤治療における内分泌臓器における免疫関連副作用の超早期HLA拘束性エピトープを同定し、その早期診断治療につなげるための研究を行った。その結果、甲状腺IRAEの疾患感受性HLAや甲状腺IRAEのサイトカイン・ケモカイン動態および甲状腺組織障害を明らかにした。続いて、内分泌臓器の一つである膵臓に関し免疫チェックポイント阻害剤による1型糖尿病に関し、いくつかの生化学的要素や宿主因子に重要な特徴があることを突き止めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤は、がん免疫療法に用いられる新規薬剤である。免疫チェックポイント阻害剤治療の際に5割以上と高頻度に内分泌臓器における免疫関連有害事象(IRAE)が発症する。これまで、内分泌IRAEの障害臓器として下垂体、膵臓、甲状腺等が報告されてきた。しかし、内分泌IRAEの発症機序や、そのバイオマーカーは不明であった。本研究の目的は、超早期のHLA拘束性バイオマーカーを同定し、内分泌IRAEの早期診断治療につなげることである。

研究成果の概要(英文)：We have explored immune-checkpoint inhibitors induced ‘immune-related adverse events’ in endocrine organs (endocrine IRAE). The study was aimed to identify HLA-restricted epitope in earliest phase and to diagnose/manage endocrine IRAE. We have discovered predispose HLA to thyroid IRAE, and reported cytokine/chemokine alteration with thyroid damage. Moreover, we have found that certain chemical factors and host factors are associated with development of type 1 diabetes by immune-checkpoint inhibitors as pancreatic IRAE. Taken, comprehensive examination among multiple endocrine organs seemed to be important in the future studies.

研究分野：内分泌学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤は、がん免疫療法に用いられる新規薬剤である。免疫チェックポイント阻害剤治療の際に5割以上と高頻度に内分泌臓器における免疫関連有害事象 (IRAE) が発症する。これまで、内分泌 IRAE の障害臓器として下垂体、膵臓、甲状腺等が報告されてきた。しかし、内分泌 IRAE の発症機序や、そのバイオマーカーは不明であった。

2. 研究の目的

申請者らは、すでに HLA における内分泌腺抗原ペプチド結合モチーフを一部解明している (Front Endocrinol (Lausanne). 2016 Aug 23;7:120, Endocrinology. 2013 Jun;154(6):2234-43)。その知見に基づき、我々は内分泌腺自己抗原の超早期の HLA 拘束性バイオマーカーが重要であると考えた。すなわち、免疫チェックポイント阻害剤治療前から治療 4 週間にかけて、HLA 拘束性内分泌バイオマーカーに対する超早期免疫が内分泌 IRAE の予測と早期診断を可能にすると考えた。本研究の目的は、超早期の HLA 拘束性バイオマーカーを同定し、内分泌 IRAE の早期診断治療につなげることである。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究における超早期 HLA 拘束性内分泌疾患バイオマーカーの検討

本研究において、当院および研究協力施設における倫理委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを得て臨床情報、血清および DNA サンプル収集を行った。次に、HLA タイピングとサイトカイン/ケモカイン測定を行い、臨床検査結果、癌種、性別、免疫チェックポイント阻害剤種別とともに抗腫瘍効果の検討を行った。

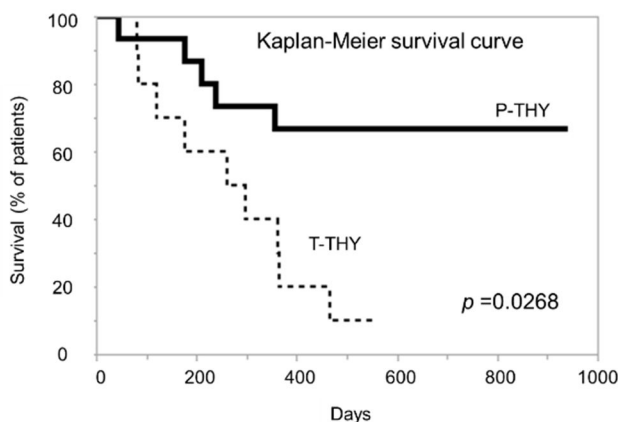
(2) マウスを用いた基礎実験における内分泌 IRAE の再現研究

マウスに内分泌蛋白の免疫に加え免疫チェックポイント阻害剤を使用し、内分泌 IRAE の誘導を試みた。

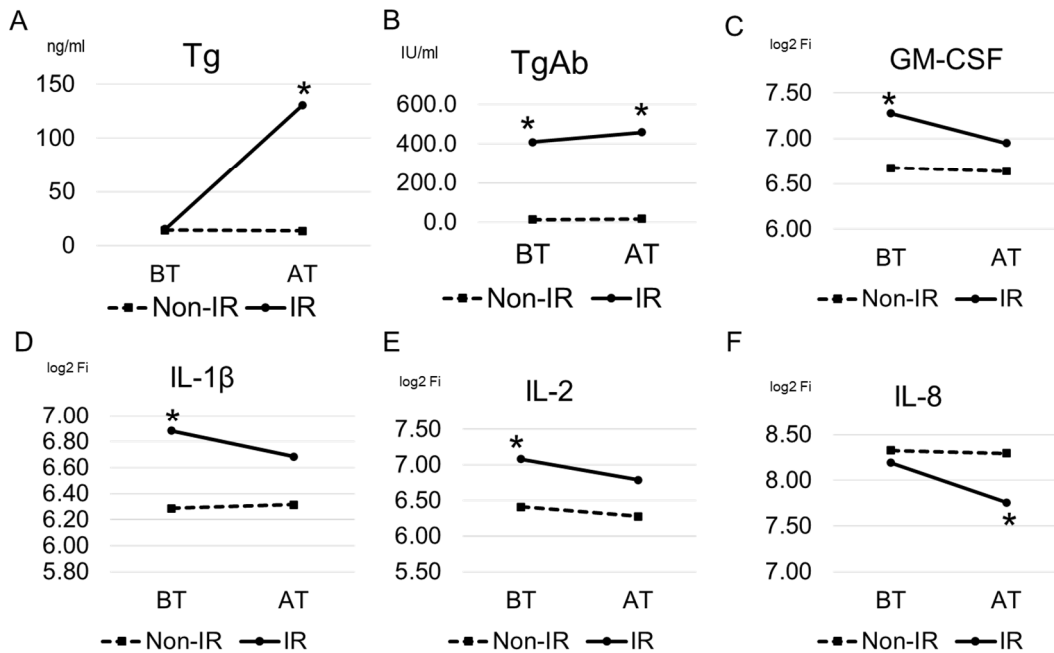
4. 研究成果

(1) 臨床研究において、申請者らは免疫チェックポイント阻害剤治療効果と甲状腺 IRAE の発症率が有意に相関し、重症の甲状腺 IRAE (P-THY) が軽症の甲状腺 IRAE (T-THY) よりも生存率が有意に増加することを明らかにした (図 1、Endocr J. 2020 Aug 28;67(8):859-868)。また、同論文では、甲状腺 IRAE の疾患感受性 HLA が同定された。さらに、申請者らは甲状腺 IRAE における甲状腺自己抗体とサイトカイン動態を明らかにした (図 2、Cancer Sci. 2020 May;111(5):1468-1477)。すなわち、甲状腺 IRAE 患者 (IR) において非患者 (Non-IR) に比して甲状腺蛋白 Tg が免疫チェックポイント阻害剤治療 4 週間後 (AT) に増加し (A)、その抗体である TgAb が免疫チェックポイント阻害剤治療前 (BT) 及び治療 4 週間後 (AT) に増加した (B)。さらに、免疫チェックポイント阻害剤治療前 (BT) に GM-CSF、IL-1、IL-2、が有意に増加 (C, D, E) し、免疫チェックポイント阻害剤治療 4 週間後 (AT) に IL-8 が有意に減少 (F) することを見いだした (* $P < 0.05$)。

(図1)



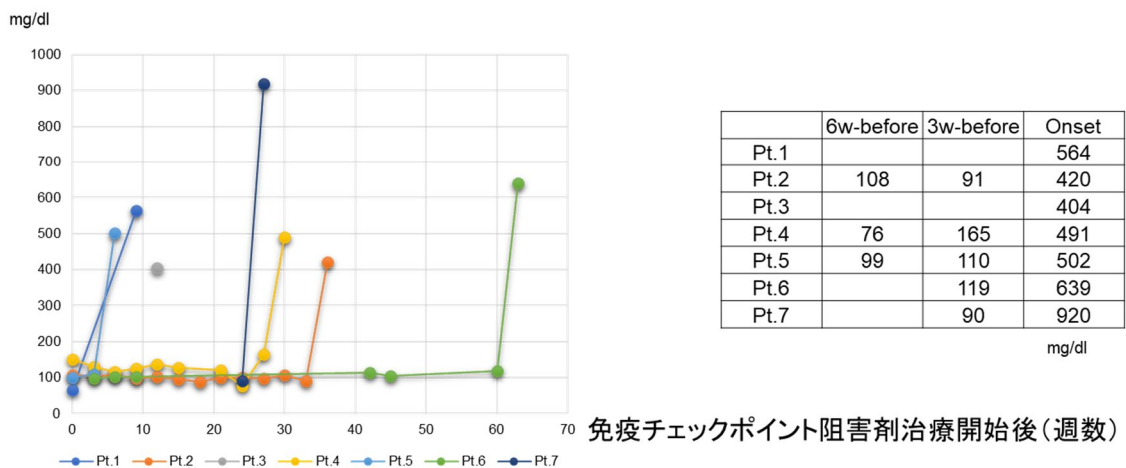
(図2)



続いて、内分泌臓器の一つである膵臓に関し免疫チェックポイント阻害剤による1型糖尿病において解析を行ったところ、血糖の急激な増加や血球の変化、血清電解質のほか、HLA等宿主因子に重要な特徴があることを突き止めた(図3, Endocrinol Metab (Seoul). 2022 Feb;37(1):84-95)。この成果にて2021年糖尿病学会近畿地方会優秀発表演題賞を受賞した。

(図3)

随時血糖値



(2) 基礎研究において、抗PD-1抗体による内分泌IRAEの誘導を行い、その成果の一部を論文化した(Cancer Sci. 2020 May;111(5):1468-1477)。以上、内分泌IRAEにおいて超早期内分泌自己抗原がHLA拘束性に自己免疫反応を惹起したことから、内分泌臓器を俯瞰的に検討することが今後の研究において重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Inaba Hidefumi, Kaido Yosuke, Ito Saya, Hirobata Tomonao, Inoue Gen, Sugita Takakazu, Yamamoto Yuki, Jinnin Masatoshi, Kimura Hiroaki, Kobayashi Tomoko, Iwama Shintaro, Arima Hiroshi, Matsuoka Takaaki	4. 巻 37
2. 論文標題 Human Leukocyte Antigens and Biomarkers in Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 84 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3803/EnM.2021.1282	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inaba Hidefumi, Ariyasu Hiroyuki, Iwakura Hiroshi, Kurimoto Chiaki, Takeshima Ken, Morita Shuhei, Furuta Hiroto, Hotomi Muneki, Akamizu Takashi	4. 巻 68
2. 論文標題 Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 231 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0371	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 -

1. 著者名 Inagaki Yuko, Takeshima Ken, Nishi Masahiro, Ariyasu Hiroyuki, Doi Asako, Kurimoto Chiaki, Uraki Shinsuke, Morita Shuhei, Furukawa Yasushi, Inaba Hidefumi, Iwakura Hiroshi, Shimokawa Toshio, Utsunomiya Tomoko, Akamizu Takashi	4. 巻 67
2. 論文標題 The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 859 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0604	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 -

1. 著者名 Inaba Hidefumi, Ariyasu Hiroyuki, Iwakura Hiroshi, Kurimoto Chiaki, Ueda Yoko, Uraki Shinsuke, Takeshima Ken, Furukawa Yasushi, Morita Shuhei, Nakayama Yoshiaki, Ohashi Takuya, Ito Hidefumi, Nishimura Yoshiharu, Akamizu Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Autoimmune polyglandular syndrome type 2 and autoimmune hepatitis with thymoma-associated myasthenia gravis: case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-0498-5	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 -

1. 著者名 Kurimoto Chiaki, Inaba Hidefumi, Ariyasu Hiroyuki, Iwakura Hiroshi, Ueda Yoko, Uraki Shinsuke, Takeshima Ken, Furukawa Yasushi, Morita Shuhei, Yamamoto Yuki, Yamashita Shimpei, Katsuda Masahiro, Hayata Atsushi, Akamatsu Hiroaki, Jinnin Masatoshi, Hara Isao, Yamaue Hiroki, Akamizu Takashi	4. 巻 111
2. 論文標題 Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1468 ~ 1477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14363	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 稲葉秀文、海道陽介、小杉大輔、伊藤沙耶、廣嶋知直、松岡孝昭、井上元
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による 1 型糖尿病の血中バイオマーカー
3. 学会等名 第58回日本糖尿病学会近畿地方会 (2021年10月30日開催) 国立京都国際会館
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗本 千晶 (和歌山県立医科大学 内科学第一講座)、稲葉 秀文、北原 千愛、小瀬川 真美、中尾 友美、上田 陽子、辻 智也、浦木 進丞、竹島 健、山岡 博之、森田 修平、古川 安志、岩倉 浩、有安 宏之、古田 浩人、西 理宏、赤水 尚史
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害のバイオマーカー
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲葉秀文、有安宏之、岩倉浩、栗本千晶、森田修平、廣嶋知直、井上元、西理宏、古田浩人
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による 劇症1型糖尿病の臨床経過
3. 学会等名 日本糖尿病学会第57回近畿地方会
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
---------	---------