

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17545

研究課題名(和文)免疫チェックポイント阻害による特異的内分泌細胞破壊の病態解明と予知

研究課題名(英文)Elucidation and prediction of specific endocrine cell destruction by immune checkpoint inhibition

研究代表者

武友 保憲 (Taketomo, Yasunori)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：20580591

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)：内分泌臓器を標的とする免疫関連有害事象(irAE)の頻度は、甲状腺、下垂体、膵細胞(1型糖尿病)の順で高頻度であった。甲状腺irAEにおける甲状腺自己抗体陽性率は62.5%であった。irAEによる1型糖尿病の膵島関連自己抗体陽性率は33.3%であり、全例でインスリン依存状態となった。下垂体irAEでは、ACTH単独欠損が54.8%と最多であった。HLA疾患感受性ハプロタイプについて、甲状腺irAEは自己免疫性甲状腺疾患と、irAEによる1型糖尿病は自然発症1型糖尿病とそれぞれ同程度に保有しており、irAEは標的臓器を同じくする自然発症自己免疫疾患と遺伝的に類似性を有する可能性が示唆された。

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薬の進行癌への適応拡大に伴い、免疫関連有害事象(irAE)の発症件数が増加し、緊急に専門的な対応が必要となるケースが年々増加している。本研究での内分泌関連irAEの臨床指標・遺伝因子について解析結果は、irAEの発症予知法の開発、ないしは病態解明を推進し、担癌患者の生命予後の改善に寄与するものと思われる。また、自然発症の内分泌機能障害発症者との遺伝素因の比較検討は、irAE発症の病態解明にとどまらず、標的臓器を規定する中枢性免疫寛容・末梢性免疫寛容の役割の解明にもつながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The frequency of immune-related adverse events (irAEs) specific to endocrine organs was highest in the order of thyroid gland, pituitary gland, and pancreatic β -cells (type 1 diabetes). The positive rate of thyroid autoantibodies in thyroid-specific irAE was 62.5%; the positive rate of pancreatic islet-related autoantibodies for irAE-induced type 1 diabetes was 33.3%, and all patients with irAE-induced type 1 diabetes were insulin-dependent. The highest frequency of pituitary-specific irAE was ACTH alone deficiency (54.8%). Analysis of HLA haplotypes that confer disease susceptibility to organ-specific autoimmune diseases showed that the haplotype frequency in thyroid-specific irAE and irAE-induced type 1 diabetes was comparable to that in spontaneous autoimmune thyroid disease and spontaneous type 1 diabetes, respectively. Endocrine organ-specific irAE was suggested to be genetically similar in HLA haplotypes to spontaneous autoimmune diseases for common target organs.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：免疫関連有害事象 甲状腺機能障害 下垂体機能障害 1型糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「免疫チェックポイント機構」は、過剰な自己免疫反応を制御し、自己免疫性臓器破壊を防ぐ生体防御機構として、主に免疫学の分野で研究されてきた。しかし近年、この機構を構成する分子が腫瘍免疫にも関与し、進行癌における治療抵抗性の要因となることが判明すると、新たな機序の抗腫瘍抗体医薬として「免疫チェックポイント阻害薬」が開発・臨床応用され、進行癌の治療成績において目覚ましい成果を上げている。一方でこの治療によって、免疫チェックポイント機構の本来の役割である「過剰な自己免疫反応の制御」が解除されることになり、その標的臓器として生体の恒常性維持に不可欠な内分泌細胞が破壊された結果、生命を脅かす重篤なホルモン欠損症を発症する免疫関連有害事象 (irAE: immune-related adverse event) が相次いで報告されているが、irAEの病態、遺伝素因については明らかにはされていない。

2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害薬投与前にirAEの発症を予測できれば、irAE発症後に迅速な対応が可能になると思われる。そこで本研究は、免疫チェックポイント阻害による特異的内分泌細胞破壊の実態と病態を解明し予知法を確立すること目的とした。

3. 研究の方法

対象は、当院において免疫チェックポイント阻害薬を投与され、irAEを発症した120例(年齢 68.8 ± 9.70 歳、男84名、女36名)。当院の腫瘍内科、外科、消化器内科、血液内科、皮膚科、泌尿器科と連携し、免疫チェックポイント阻害薬投与前、および投与日における臨床指標を収集し、データベースを作成。末梢血由来白血球からDNA抽出後、PCR-RFLP法、PCR-SBT/SSO法、TaqMan法を用いて下記遺伝子のタイピングを行うとともに、irAE発症の有無を経時的に調査した。

臨床指標は、身長、体重、年齢、性別、家族歴、既往歴、血圧、腫瘍組織型・ステージ、performancestatus、治療効果、治療開始からirAE発症までの期間、身体所見(脱毛、白斑の有無)を調査。血液検査は、膵細胞機能として、血糖、HbA1c、グリコアルブミン、IRI、Cペプチド、静脈血ケトン体分画、アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1、尿定性、甲状腺機能として、TSH、FT3、FT4、サイログロブリン、下垂体機能として、ACTH、コルチゾール、FSH、LH、成長ホルモン、ADH、Na、K、Cl、自己抗体として、GAD抗体、インスリン抗体、IA-2抗体、ZnT8抗体、Tg抗体、TPO抗体、TSH受容体抗体、甲状腺刺激抗体、抗下垂体細胞抗体、抗副腎皮質抗体をそれぞれ測定した。

遺伝子解析は、HLA (*DRB1*, *DQB1*, *DPB1*, *A*, *B*, *C*)、*INS*、*CTLA4*、*PTPN22*、*SUMO4*、*MAFA*、*PDCD1*、*CSAD* 各遺伝子型に関して、上記臨床指標と併せて、発症者・非発症者の比較、標的規定因子の検討、irAE発症者と自然発症自己免疫患者との比較検討を行った。

4. 研究成果

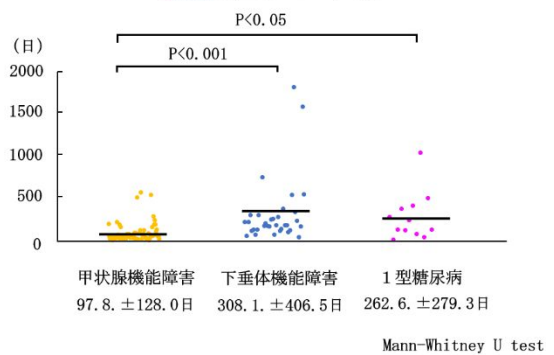
原疾患の内訳は、肺癌52名、悪性黒色腫8名、悪性リンパ腫1名、胃癌7名、食道癌4名、腎細胞癌8名、転移性腎癌1名、尿路上皮癌3名、尿管癌2名、膀胱癌2名、前立腺癌1名、子宮頸癌1名、乳癌7名、上行結腸癌1名、顎下腺癌1名、悪性胸膜中皮腫1名、肝細胞癌16名、多発性骨髄腫2名、腹膜癌1名、頭頸部癌1名であった。

使用薬剤の内訳は、抗 PD-1 抗体 86 例 (71.7%) (ニボルマブ 52 例、ペムプロリズマブ 34 例)、抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体 9 例 (7.5%) (ニボルマブ+イピリムマブ 9 例)、抗 PD-L1 抗体 19 例 (15.8%) (デュルバルマブ 10 例、アテゾリズマブ 5 例、アベルマブ 4 例)、抗 PD-L1 抗体 + 抗 CTLA-4 抗体 5 例 (4.2%) (デュルバルマブ + トレメリムマブ 5 例)、抗 CTLA-4 抗体 1 例 (0.8%) (トレメリムマブ 1 例)であった。

内分泌関連 irAE の発症数は、甲状腺機能障害 (n=65) 下垂体機能障害 (n=35)、1 型糖尿病 (n=9) の順であり、併発例としては、甲状腺機能障害と下垂体機能障害の合併 (n=8)、1 型糖尿病と下垂体機能障害の合併 (n=3) を認めた。甲状腺機能障害では、抗体医薬投与後のいずれかの甲状腺自己抗体陽性率は 62.5% (Tg 抗体: 47.1%、TPO 抗体: 42.3%、TRA b: 1.5%) であった。1 型糖尿病のいずれかの膵島関連自己抗体陽性率は 33.3% (GAD 抗体: 33.3%、IA-2 抗体: 11.1%) であり、いずれも最終的にインスリン依存状態となった。下垂体機能障害では、ACTH 単独が 54.8% と最多であった。

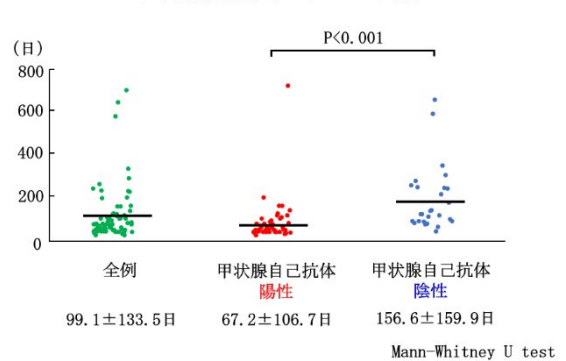
免疫チェックポイント阻害薬初回投与から irAE 発症までの日数は、甲状腺機能障害 (n=73) は 97.8 ± 128.0 日、下垂体機能障害 (n=33) は 308.1 ± 406.5 日、1 型糖尿病 (n=12) は 262.6 ± 279.3 日であり、甲状腺機能障害は下垂体機能障害より有意に発症までの期間が短く ($p < 0.001$)、甲状腺機能障害は 1 型糖尿病より有意に発症までの期間が短く ($p < 0.05$)、下垂体機能障害と 1 型糖尿病では有意差を認めなかった ($p = 0.755$)。 (図 1)

図1. 免疫チェックポイント阻害薬初回投与日から irAE 発症までの日数



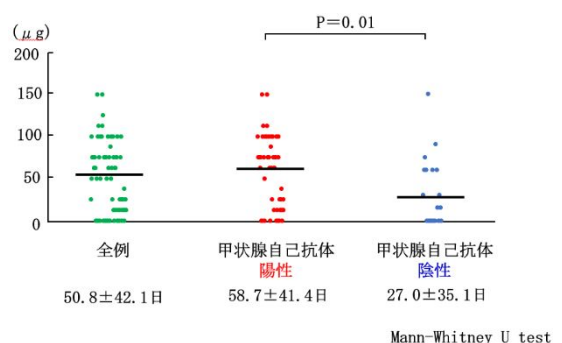
甲状腺機能障害における、全例、いずれかの甲状腺自己抗体 (Tg 抗体、TPO 抗体、TRA b) 陽性例、甲状腺自己抗体陰性例それぞれの免疫チェックポイント阻害薬初回投与から irAE 発症までの日数は、全例で 99.1 ± 133.5 日、甲状腺自己抗体陽性例で 67.2 ± 106.7 日、甲状腺自己抗体陰性例で 156.6 ± 159.9 日であり、甲状腺自己抗体陽性例は甲状腺自己抗体陰性例に比し、発症までの期間が有意に短期間 ($p < 0.001$) という結果であった。 (図 2)

図2. 免疫チェックポイント阻害薬初回投与日から甲状腺 irAE 発症までの日数



甲状腺機能障害において、甲状腺ホルモン補充量を全例、いずれかの甲状腺自己抗体 (Tg 抗体、TPO 抗体、TRA b) 陽性例、甲状腺自己抗体陰性例と比較したところ、甲状腺自己抗体陽性例で甲状腺自己抗体陰性例に比して有意に甲状腺ホルモン補充量が多い結果であった ($p < 0.001$)。 (図 3)

図3. 甲状腺ホルモン補充量



遺伝子解析では、自然発症について、1型糖尿病 277 例、AITD866 例、健常者 230 例の集積済みの DNA サンプルを用いて irAE 発症者と²検定にて解析したところ、1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプである *DRB1*04:05-DQB1*04:01* は、irAE による 1型糖尿病については自然発症 1型糖尿病と同等 (NS) であり、健常対照者に比して有意に高頻度 ($p=0.01$) であった。

また irAE による甲状腺機能障害は、自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) の疾患感受性ハプロタイプである *DRB1*08:03-DQB1*06:01* は、自然発症 AITD と同等 ($p=0.56$)、健常者に比し有意に高頻度 ($p=0.02$)、*DRB1*15:01-DQB1*06:02* は自然発症 AITD と同等 (NS)、健常者と高頻度の傾向も有意差に至らなかった ($p=0.27$)。

以上の結果より、内分泌臓器特異的 irAE の臨床的特徴として、原発癌は肺癌が最多、使用薬剤は抗 PD-1 抗体使用例が最多、発症数は甲状腺機能障害が最多、発症までの期間は甲状腺機能障害が下垂体機能障害と 1型糖尿病よりも有意に短期間 ($p<0.001$ 、 $p<0.05$) であった。甲状腺機能障害では、甲状腺自己抗体陽性例で甲状腺自己抗体陰性例よりも発症までの期間が有意に短期間 ($p<0.001$) であり、甲状腺ホルモン補充量が有意に多かった ($p<0.001$)。

遺伝的特徴として irAE による 1型糖尿病、甲状腺機能障害はそれぞれ自然発症 1型糖尿病、自然発症 AITD と遺伝的に類似性を有し、irAE においても自然発症と同様に疾患感受性を示す可能性が示唆された。

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 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nosso S, Babaya N, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Kawabata Y, Ikegami H
2. 発表標題 Association of a rare HLA haplotype with familial clustering of autoimmune type 1 diabetes
3. 学会等名 17th International Congress, Immunology of Diabetes Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今村修三、廣峰義久、能宗伸輔、馬場谷成、武友保憲、庭野史丸、吉田左和、安武紗良、物部圭介、津田直信、蓑原達郎、池田守、奥田祐輝、神山真紀子、濱有一郎、川畑由美子、池上博司
2. 発表標題 1型糖尿病における残存インスリン分泌能：食後CPR測定の有用性と規定因子の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
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
---------	---------