

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16010

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害剤関連大腸炎発症機序、抗腫瘍効果増強機序の理解

研究課題名（英文）The mechanism of Immune checkpoint inhibitor related colitis

研究代表者

牟田口 真（Mutaguchi, Makoto）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：90868473

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：近年免疫チェックポイント阻害剤（immune-check point inhibitor;ICI）使用患者が増加している状態に比例してICI関連副作用（Immune check point inhibitor related adverse event: IrAE）患者数も増加している。IrAE大腸炎発症機序解明を目的にIrAE大腸炎における腸内細菌および免疫細胞のプロファイルを詳細に解析した。腸内細菌は発症前と治療後でAkkermansia muciniphilaが減少し、T細胞のレパトアは治療後に収束した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでIrAE大腸炎については詳細に検討されてこなかった。しかし今回の検討でAkkermansia muciniphilaが発症前に多く、ステロイドなどによる治療後に減少することが判明した。本研究を通じてAkkermansia muciniphilaの増減が周辺環境により起きること、さらに炎症と同様にTCRの多様性も治療前後で変化することは今後の免疫チェックポイント阻害剤の利用によるIrAE大腸炎の発症を減らす意味でも重要である。

研究成果の概要（英文）：In recent years, the number of patients with immune checkpoint inhibitor (ICI) related adverse events (IrAE) has been increasing in proportion to the increase in the number of patients using ICI. To elucidate the pathogenesis of IrAE colitis, we analyzed the intestinal bacteria and immune cell profiles in IrAE colitis in detail. Akkermansia muciniphila was decreased before and after treatment, and T-cell repertoire converged after treatment.

研究分野：内視鏡学

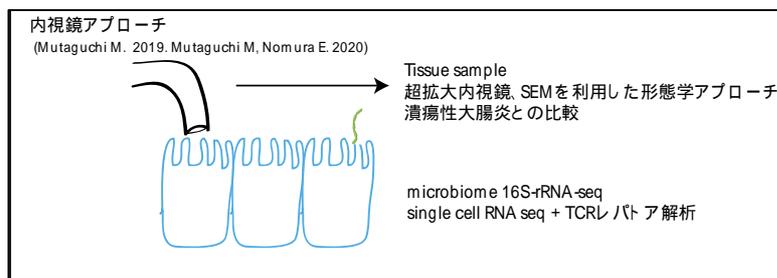
キーワード：免疫チェックポイント 大腸炎

1. 研究開始当初の背景

近年免疫チェックポイント阻害剤 (immune-check point inhibitor; ICI) 使用患者が増加している状態に比例して ICI 関連副作用 (Immune check point inhibitor related adverse event: IrAE) 患者数も増加している。現在のところ IrAE 大腸炎に対しては軽症であれば下痢止め、中等症以上であればステロイド、免疫抑制生物学的製剤を使用することとガイドラインに記載されている。しかし、実際に IrAE 大腸炎発症時に内視鏡で確認することは少なく、臨床症状を元に治療が行われているのが実際に正確なメカニズムを元にした治療方針が確立しているとは言い難い。そこで、これまでに申請者は IrAE 大腸炎の内視鏡像の特徴を多数報告してきた (Kayashima A, Mutaguchi M. CGJ 2020, Hayashi H, Mutaguchi M DDS 2020)。さらにこれまでに形態学的なアプローチを潰瘍性大腸炎さらには炎症性腸疾患患者における炎症由来の腫瘍、加齢に伴う腫瘍の内視鏡的な特徴を中心に経験を重ねてきた経験を有する (Mutaguchi M. Dig. Liv. Dis. 2019, Nomura E, Mutaguchi DDS 2020)。申請者は IrAE 大腸炎発症機序解明および、その治療戦略構築の目的で大腸内の宿主側を包括的に検討することで IrAE 発症メカニズムさらには遠隔臓器である腫瘍内への波及効果を探究する。

2. 研究の目的

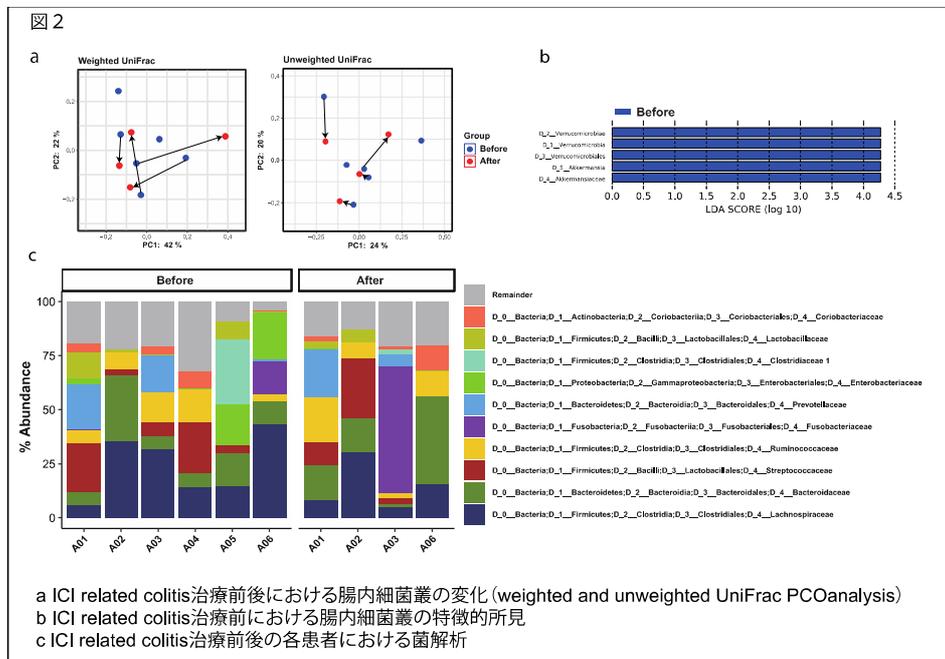
近年腫瘍患者に対し第4の治療法である免疫チェックポイント阻害治療が様々な癌腫に対し有効であり実臨床に用いられている。一方で抗腫瘍効果を有する患者はごくわずかであり、高額な医療費と引き換えに適正な患者の選択できない現状がある。Responder, non-responder を特徴づけるものとして特定の腸内細菌の存在が示唆されている (Matson V. *Science*. 2018, Tanoue T. *Nature*. 2019)。腸内細菌の構成以外に、免疫チェックポイント阻害 (immune-check point inhibitor: ICI) 治療が有用である患者層として、癌腫側に mutation burden が大きいもの、また経過中に免疫チェックポイント関連性の副作用である大腸炎、膵炎などを併発する患者が挙げられている。腸内細菌による関与が指摘されており特に *Akkermansia muciniphila* といった菌が特徴的に存在する患者において免疫チェックポイント阻害剤治療による大腸炎が起きやすいことが判明している (Routy B. *Science* 2017., Wang Y. *Nature Med*. 2018)。しかし、免疫チェックポイント阻害剤副作用による大腸炎 (ICI related enteritis) と抗腫瘍効果増強するメカニズムについては明らかではない。これまでに特定の腸内細菌~ICI related enteritis-抗腫瘍効果の有効性の関連性は認められているものの直接的な証拠は未だ明らかではない。特に ICI related enteritis 治療前、治療後に腸管で誘導された T細胞が TIL と同一であるかについては明らかではない。



3. 研究の方法

臨床患者において ICI related enteritis を発症した患者における免疫細胞 TCR レパトアを解析した (図1)。

4. 研究成果



腎臓がん患者において免疫チェックポイント阻害剤を使用した患者のうち、下痢、血便をきたした患者に対して内視鏡を施工し、免疫チェ

ックポイント阻害剤による大腸炎と診断された患者の便を採取し、ステロイド、止痢剤などで治療を2週間行なった後の便と比較した(図2. a-d)。患者内で全体的な菌叢の変化である α -diversity の変化は乏しい一方、6人の患者の治療前には *Akkermansia muciniphila* が多く、治療後には *Akkermansia muciniphila* が減少していた。

ICI は既報において CD4, CD8 に発現する CTLA-4, PD1 に作用するとされており、T細胞の重要性が明らかであるために、同一患者 ICI related enteritis において T細胞 1 細胞レベルでの TCR レパトアの変化について検討した。免疫チェックポイント阻害大腸炎治療前、治療介入後 2 週間後に内視鏡で腸管サンプルを取得し、治療前後の T細胞における TCR レパトアを分析した(図3. a-d)。ICI related colitis 発症時の大腸内 T細胞における TCR レパトアは多様性を示しており、治療後は特定の TCR レパトアに収束していることを見出している(図3)。

本結果は大腸炎の際には多数の TCR レパトアが産生され反応している一方で、治療後は減少していることを示している。

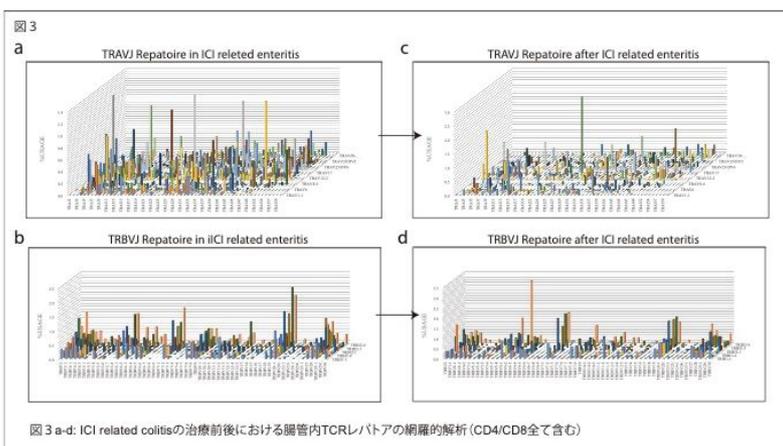


図3 a-d: ICI related colitis の治療前後における腸管内 TCRレパトアの網羅的解析 (CD4/CD8全て含む)

結論

本研究を通じて、ICI 関連腸炎では特異的な腸内細菌の関与を示唆する所見及び特徴的な TCR レパトアを見出した。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Mizutani Mari, Kato Motohiko, Sasaki Motoki, Masunaga Teppei, Kubosawa Yoko, Hayashi Yukie, Kiguchi Yoshiyuki, Takatori Yusaku, Mutaguchi Makoto, Matsuura Noriko, Nakayama Atsushi, Fukuhara Seiichiro, Takabayashi Kaoru, Maehata Tadateru, Kanai Takanori, Yahagi Naohisa	4. 巻 94
2. 論文標題 Predictors of technical difficulty for complete closure of mucosal defects after duodenal endoscopic resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy	6. 最初と最後の頁 786 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2021.04.017	査読の有無 無
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 Hayashi Yukie, Takabayashi Kaoru, Hosoe Naoki, Kiyohara Hiroki, Kinoshita Satoshi, Nanki Kosaku, Fukuhara Kayoko, Mikami Yohei, Sujino Tomohisa, Mutaguchi Makoto, Kawaguchi Takaaki, Kato Motohiko, Ogata Haruhiko, Kanai Takanori	4. 巻 53
2. 論文標題 Predictors of necessity for endoscopic balloon dilatation in patients with Crohn's disease-related small bowel stenosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Medicine	6. 最初と最後の頁 2025 ~ 2033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07853890.2021.1998597	査読の有無 無
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 Sugimoto Shinya, Iwao Yasushi, Shimoda Masayuki, Takabayashi Kaoru, Sato Toshiro, Kanai Takanori, Mutaguchi Makoto	4. 巻 162
2. 論文標題 Epithelium Replacement Contributes to Field Expansion of Squamous Epithelium and Ulcerative Colitis?Associated Neoplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 334 ~ 337.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.09.051	査読の有無 無
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 Miyazaki Kurato, Kato Motohiko, Sasaki Motoki, Iwata Kentaro, Masunaga Teppei, Kubosawa Yoko, Hayashi Yukie, Mizutani Mari, Kiguchi Yoshiyuki, Takatori Yusaku, Mutaguchi Makoto, Matsuura Noriko, Nakayama Atsushi, Takabayashi Kaoru, Kanai Takanori, Yahagi Naohisa	4. 巻 -
2. 論文標題 Red dichromatic imaging reduces bleeding and hematoma during submucosal injection in esophageal endoscopic submucosal dissection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-022-09244-4	査読の有無 無
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 -

〔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
---------	---------