

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08952

研究課題名(和文) 免疫チェックポイント阻害薬治療を最適化するためのHLAを含むバイオーカー探索

研究課題名(英文) HLA as a biomarker for Immune checkpoint inhibitors

研究代表者

南 博信 (Minami, Hironobu)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：60450574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象(irAE)とHLAの関連を解析した。2018年2月より2020年2月までに、頭頸部癌、胃癌、悪性黒色腫などのがん患者69例で、免疫チェックポイント阻害薬を初回使用しHLAを解析した。5例で抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体を併用した。irAEは、甲状腺機能低下症、劇症1型糖尿病、副腎不全、皮膚障害、間質性肺炎、腸炎、肝炎などが見られ、抗PD-1抗体薬単独ではirAEは21%にみられたのに対し、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用では80%に見られた。HLAとの関連解析において統計学的に優位にirAEの発症と関連するHLAを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、抗PD-1抗体薬単独では免疫関連有害事象は21%にみられたのに対し、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用では80%に見られた。これは抗PD-1抗体の単独と抗CTLA-4抗体との併用では免疫関連有害事象に差があることを確認したもので、今後の治療選択の際に参考になる。また、今回、新たに免疫関連有害事象の発症と関連するHLAを同定したことは、さらに研究を進展させることにより、治療前にHLAを検査し免疫関連有害事象の発症リスクを予測し治療法の選択に活用する個別化治療の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：Relationship between immune-related adverse event (irAE) induced by immune checkpoint inhibitors and HLA was investigated in patients with various cancers including head and neck cancer, gastric cancer, and melanoma. HLA was analyzed in 69 patients including 5 patients treated with the combination of anti-PD-1 antibody and anti-CTLA-4 antibody from February, 2018 to February, 2020.

Various irAEs were observed, and 80% of patients treated with the combination of anti-PD-1 antibody and anti-CTLA-4 antibody developed irAEs in contrast to 21% in patients treated with anti-PD-1 antibody as a single agent.

Statistically significant association between development of irAEs and certain HLAs were identified.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：腫瘍内科学 免疫チェックポイント阻害 HLA 免疫関連有害事象 臨床薬理学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトの全ゲノム解析が終了しゲノムと薬物反応性の関係が解明され、代謝酵素の遺伝子多型により治療を個別化するようになった。我々は、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 を解毒する UGT1A1 の遺伝子多型が薬物動態および好中球減少を規定することを示し(Minami H, et al, Pharmacogenetics Genomics 17, 497, 2007)、この成果に基づきイリノテカン塩酸塩の添付文書が改訂され、UGT1A1 の遺伝子型による治療の個別化が医療現場で行われている。このように成功しているのは薬物動態関連遺伝子の多型と血中濃度に依存する副作用に関するものであり、薬疹や間質性肺疾患 (ILD) など免疫が関与すると考えられる副作用には適応できない。これらに対しては免疫学の観点からのアプローチが必要である。

ゲムシタピンとエルロチニブはそれぞれ単独でも ILD を起こすが、両者の併用療法では極めて高率に発症し、しかも日本人では欧米人より多い。ILD には免疫反応が関与すると考えられる。我々は膵がん患者で ILD をエンドポイントとしたゲムシタピンとエルロチニブ併用療法の臨床試験を施行し、ILD が 7.0% と日本人で高頻度に発症することを確認した。さらにヒト白血球組織適合抗原 (HLA) 遺伝子の解析で *HLA-B*15:01* と *DRB1*15:01* の組み合わせが、ILD と強く関連していた。ILD 以外にも過敏反応や皮膚障害など免疫が関与すると思われる副作用が特定の HLA 型に依存することがある。

近年、抗 programmed death 1 (PD-1) 抗体や抗 cytotoxic T lymphocyte antigen (CTLA-4) 抗体等の免疫チェックポイント阻害薬が臨床で大きな効果を示し広く使用されるようになってきたが、免疫関連有害事象 (immune related adverse event, irAE) が問題となる。ILD、皮膚障害、消化器障害、肝障害、内分泌障害など様々な irAE がみられるが、しばしば重篤、致命的になる。irAE を予測したり早期発見するためのバイオマーカーの同定が必要である。

2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害薬の作用機序は細胞性免疫の亢進であり、irAE は一種の自己免疫疾患と言える。膠原病など自己免疫疾患では特定の HLA 型との関連が知られている。また、抗 PD-1 抗体により 1 型糖尿病を発症する事があるが、我々が経験した患者は日本人の 1 型糖尿病との関連が報告されている HLA 型を有していた。以上より、免疫チェックポイント阻害薬による irAE に特定の HLA が関与する可能性が高いと考えられる。そこで、本研究では免疫チェックポイント阻害薬を使用するがん患者の HLA を解析し、irAE や治療効果と関連する HLA を特定する。

3. 研究の方法

現在がん診療の臨床の場で使用されている nivolumab や pembrolizumab などの抗 PD-1 抗体薬、ipilimumab などの抗 CTLA4 抗体薬を使用する各種がん患者で HLA を同定した。さらに治療後に発現した、ILD、肝障害、腸炎、腎障害、副腎不全、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、下垂体機能低下症、下垂体炎、神経障害、1 型糖尿病、皮膚障害などの irAE を National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE v4.0) に従って判定し、HLA 型と irAE との関連はオッズ比とその 95% 信頼区間と p 値で解析した。irAE の発現は薬剤、宿主に依存しがんの種類とは関係ないと予想されるため、HLA と irAE との関連解析はすべての免疫チェックポイント

ト阻害薬を使用した患者全体での解析した。一方、標的が異なると HLA との関連も異なる可能性があるので、可能であれば薬剤ごとにも解析することとした。

4 . 研究成果

本研究のための前向き研究である「免疫チェックポイント阻害薬、免疫共刺激分子抗体薬による免疫関連有害事象、有効性と HLA の関連についての観察研究」の研究実施計画書および説明同意文書を作成し倫理委員会による審査・承認を受け、2018 年 2 月より症例集積を開始した。2020 年 2 月までに、免疫チェックポイント阻害薬を初回投与を予定しているがん患者 91 例に説明を行い 77 例の適格例を得て、69 例で HLA 解析を実施した。77 例の患者背景は年齢 67(35-85)歳、男性 60 例で、頭頸部癌が 33 例、胃癌 18 例、悪性黒色腫 14 例、そのほかの癌 8 例であった。Nivolumab が単独で 64 例に投与され、5 例で Ipilimumab と併用された。研究開始後に実地診療で使用可能となった Pembrolizumab は 8 例であった。

これら 77 例について免疫関連有害事象を調査したところ、甲状腺機能低下症、劇症 1 型糖尿病、副腎不全、皮膚障害、間質性肺炎、腸炎、肝炎、関節炎など 24 事象を 20 例に認めた。抗 PD-1 抗体薬単独使用では 72 例中免疫関連有害事象は 15 例(21%)でみられ、一方、併用では 5 例中 4 例(80%)に irAE が出現しており、頻度に差を認めた。

HLA 解析が 69 例で終了し、irAE 発症との関連を解析したところ、統計学的に優位に免疫関連有害事象の発症と関連する HLA を 3 種類同定した。

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 1件）

1. 著者名 Tatara Takashi, Mukohara Toru, Shimono Yohei, Yamasaki Takashi, Imamura Yoshinori, Funakoshi Yohei, Toyoda Masanori, Kiyota Naomi, Takao Shintaro, Kono Seishi, Kakeji Yoshihiro, Minami Hironobu	4. 巻 Nov
2. 論文標題 Expression of programmed death-1 in sentinel lymph nodes of breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.24937	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 Yamazaki Naoya, Kiyohara Yoshio, Uhara Hisashi, Uehara Jiro, Fujimoto Manabu, Takenouchi Tatsuya, Otsuka Masaki, Uchi Hiroshi, Ihn Hironobu, Minami Hironobu	4. 巻 108
2. 論文標題 Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1223 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13241	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 Tamura Kenji, Hasegawa Kosei, Katsumata Noriyuki, Matsumoto Koji, Mukai Hirofumi, Takahashi Shunji, Nomura Hiroyuki, Minami Hironobu	4. 巻 110
2. 論文標題 Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open label phase 2 trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2894 ~ 2904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14148	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 Yamazaki Naoya, Kiyohara Yoshio, Uhara Hisashi, Uehara Jiro, Fujisawa Yasuhiro, Takenouchi Tatsuya, Otsuka Masaki, Uchi Hiroshi, Ihn Hironobu, Hatsumichi Masahiro, Minami Hironobu	4. 巻 110
2. 論文標題 Long term follow up of nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1995-2003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14015	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 Namikawa Kenjiro, Kiyohara Yoshio, Takenouchi Tatsuya, Uhara Hisashi, Uchi Hiroshi, Yoshikawa Shusuke, Takatsuka Sumiko, Koga Hiroshi, Wada Naoko, Minami Hironobu, Hatsumichi Masahiro, Asada Suguru, Namba Yoshinobu, Yamazaki Naoya	4. 巻 105
2. 論文標題 Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 114 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2018.09.025	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 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----