

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08806

研究課題名（和文）肺癌症例における免疫チェックポイント阻害剤有害事象とHLAタイプとの関連について

研究課題名（英文）Relation of HLA types and adverse effects of the immune check inhibitor in lung cancer patients

研究代表者

平良 彰浩 (Taira, Akihiro)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：00813263

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）：原発性肺癌は日本人の悪性新生物の死因第1位を占める予後不良の疾患であるが、免疫チェックポイント阻害剤の登場で予後の改善を認めている。免疫チェックポイント阻害剤には免疫関連有害事象（irAE）が一定の確立で発症する。本研究では、免疫チェックポイント阻害剤における免疫関連有害事象の発症率や有効性とHLAサブタイプの関連性を検討することを目的とした。HLA A26陽性は有害事象発症、副腎不全発症が優位に多くなる可能性、HLA DR4陽性においては有害事象の発症が低い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

原発性肺癌は日本人の悪性新生物の死因第1位を占める予後の悪い疾患である。免疫チェックポイント阻害剤の登場により、肺がん薬物療法の予後は飛躍的に延長した。ある一定の確立で免疫関連の有害事象が発症することが分かっている。どのようなタイプの人に起こりやすいかといった因子は明確になっていない。本研究はそれを明らかにすることで、有害事象の早期発見や治療介入が期待される。

研究成果の概要（英文）：Primary lung cancer is the leading cause of death from malignant neoplasms in Japan and has a poor prognosis. Immune-related adverse event (irAE) occur at a certain rate with immune checkpoint inhibitors. The aim of this study was to investigate the association of HLA subtypes with the incidence and efficacy of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitors. It was suggested that HLA A26 positivity may predominantly increase the incidence of adverse events and adrenal insufficiency, while the incidence of adverse events may be lower in HLA DR4 positivity.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：肺癌 免疫チェックポイント阻害剤 免疫関連有害事象

1. 研究開始当初の背景

原発性肺癌は日本人の悪性新生物の死因の第 1 位を占める予後不良の疾患である。進行肺癌の場合には薬物療法を行うことが一般的である。2015 年 12 月に非小細胞肺癌の薬物療法として、免疫チェックポイント阻害薬の一つである Nivolumab が薬事承認された。免疫チェックポイント阻害剤とは、宿主の免疫細胞を賦活化することにより効果を得る、免疫療法の一つである。免疫チェックポイント阻害剤は、悪性腫瘍に対して優れた治療効果を発揮してきており、肺癌薬物療法に革命をもたらした。また、肺癌のみならず全領域の悪性腫瘍において治療の主体となっている現状がある。免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として腫瘍細胞の PD-L1 の発現が周知の事実であるが、その他に実地臨床で使用できる有効なバイオマーカーは明らかになっていない。

免疫チェックポイント阻害薬を使用した際に一定の確立で免疫関連有害事象 (irAE) が発症する。代表的なものとして、薬剤性間質性肺炎、大腸炎、皮膚炎、甲状腺機能低下症、副腎機能低下症などがある。重篤なものは致死的な副作用も報告されている。irAE の予測因子についても明らかになっていない現状がある。

ヒト白血球抗原 Human leukocyte antigen (HLA) のタイプが、特定の自己免疫疾患には称しやすいたことが知られている。A27 においてリウマチ性自己免疫疾患である強直性脊椎炎との関連が、遺伝的解析および動物実験の結果から報告されている (文献、)。HLA class I 及び class II 分子のタイプにより、それぞれに親和性の高い自己抗原が存在し、その自己抗原が提示されることで自己免疫応答が惹起されると考えられている。PD-L1 抗体 (Programmed cell Death ligand 1) 投与後に発症した自己免疫性脳炎と HLAB27 の関連が示唆されている (文献)。HLA タイプとその他の irAE において、因果関係は明らかになっていない。

2. 研究の目的

実地臨床で原発性肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤 (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Ipilimumab) を投与した症例において、HLA class I および class II のタイプを解析する。HLA のタイプと有害事象、免疫関連有害事象との関係、治療効果との関係を統計学的に解析する。

HLA のタイプが免疫チェックポイント阻害剤の効果予測、副作用予測としてのバイオマーカーとなり得るかを明らかにする。HLA のタイプと関連があれば、免疫チェックポイント阻害剤をより安全で効率的に効果を届けられるようになる可能性がある。

3. 研究の方法

免疫チェックポイント阻害薬を使用した肺癌を前向きに登録した。免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例の末梢血リンパ球の HLA class I 及び Class II の解析を次世代シーケンサー (NGS) を用いて行った。2018 年から 2022 年まで前向きに症例の蓄積を行い、30 症例の解析を行った。HLA class I 及び Class II のタイプと治療効果 (免疫チェックポイント阻害薬使用後の全生存期間、無再発生存期間)、有害事象 (発症率など) に関連があるか検討を行った。irAE の発症について、統計学的優位性は二乗検定またはフィッシャーの検定を用いて評価した。生存期間の検討に関しては免疫チェックポイント阻害薬投与日から死亡、または最終確認日までの日数とし、生存曲線は Kaplan-Meier 法にて算出し、生存の差は Log rank 検定により文責した。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルに従って行った。

4. 研究成果

(1) 有害事象と HLA タイピングの関連性の検討

免疫チェックポイント阻害薬を使用した 30 例の背景の内訳は、進行癌 21 例、術後再発 6 例、免疫放射線療法後の投与が 3 例であった。組織型 (非小細胞肺癌 29 例、小細胞肺癌 1 例)、治療 (免疫療法単剤は 21 例、免疫化学療法は 9 例、Ipilimumab 併用は 3 例 (重複あり)) であった。有害事象は 11 例 (36.6%) において認め (薬剤性肺障害 4 例 13.3%、副腎不全 4 例 13.3%、甲状腺機能低下症 1 例 3.3%、肝機能障害 2 例 6.6%、腸炎 1 例 3.3% : 重複あり) であった。

有害事象と HLA タイピングの検討を行った。HLA A26 陽性は 5/30 例 16.6% 陽性であり、有害事象発症 ($p=0.047$)、副腎不全 (3/4 例が A26 陽性、 $p=0.009$) と有意差を認めた。また、HLA DR4 陽性 (14/30 例) においては有害事象の発症が低かった ($p=0.017$)。日本人において HLA A26 は 11.5%、DR4 は 23.8% の頻度で認めるタイプである。

(2) 予後予測因子として HLA タイピングの有用性の検討

免疫チェックポイント阻害薬を使用した 30 例のうち、進行非小細胞肺癌 26 例：臨床病期 IV 期 20 例、術後再発 6 例（小細胞肺癌、根治的化学療法車線療法後の ICI 投与は除外した）において、全生存期間（OS）、無再発生存期間（PFS）に関連があるかの検討を行った。PS、治療ライン（1 次治療、2 次治療以降）、薬剤（PD-L1、PD-1 阻害薬）、腫瘍の PDL1 発現の有無、化学療法併用の有無、Ipilimumab の有無、有害事象の有無、各 HLA サブタイプで解析を行った。OS の単変量解析においては、HLA DR4 陰性（ $p=0.032$ ）、HLA B59 陰性（ $p=0.001$ ）、HLA C9 陽性（ $p=0.005$ ）は予後良好であった。多変量解析では HLA C9 陽性（ $p=0.011$ ）、HLA DR4 陰性（ $p=0.017$ ）が予後良好因子であった。PFS の単変量解析においては、化学療法併用あり（ $p=0.003$ ）、HLA B59 陰性（ $p=0.012$ ）が予後良好因子であった。多変量解析においては化学療法併用あり（ $p=0.005$ ）が良好因子であった。

免疫チェックポイント阻害薬を使用した肺癌において、有害事象は HLA A26 陽性症例で多く、HLA DR4 陽性症例で少なかった。治療効果としては、HLA C9 陽性症例と HLA DR4 陰性症例で予後良好であった。HLA-DR4 陽性症例では有害事象が少なく、治療効果も乏しいことより、肺癌症例において HLA-DR4 上には免疫原性の高い抗原が提示されない可能性も考えられた。今回の Limitation としては、単施設の探索的検討で、症例数も限られており、今後症例数を増やし前向きな多施設共同研究での検討が必要と考えられた。

< 引用文献 >

- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al.: Ankylosing spondylitis and HL-A27. Lancet 1973; 1(7809), 904-7.
- Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al.: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. N Engl J Med 1973; 288, 704-6
- Hyeyeon C, Yong-W S, Bhumsuk K, et al.: HLA-B27 association of autoimmune encephalitis induced by PD-L1 inhibitor. Ann Clin Transl Neurol 2020; 7(11): 2243-2250

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Yoshinobu Ichiki , Hiroki Matsumiya , Masataka Mori , Masatoshi Kanayama , Yusuke Nabe , Akihiro Taira , Shinji Shinohara , Taiji Kuwata , Masaru Takenaka , Ayako Hirai , Naoko Imanishi , Kazue Yoneda , Hiroshi Noguchi , Shohei Shimajiri , Yoshihisa Fujino , Toshiyuki Nakayama , Fumihiko Tanaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Predictive factors of postoperative survival among patients with pulmonary neuroendocrine tumor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 6912-6920
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 市来 嘉伸、福市 有希子、本多 陽平、森 將鷹、有村 ゆう子、金山 雅俊、平良 彰浩、名部 裕介、篠原 伸二、桑田 泰治、竹中 賢、岡 壮一、近石 泰弘、平井 文子、田嶋 裕子、今西 直子、米田 和恵、黒田 耕志、田中 文啓
2. 発表標題 肺神経内分泌腫瘍切除症例の検討
3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市来 嘉伸、平良 彰浩、近石 泰弘、福市 有希子、本多 陽平、森 將鷹、有村 ゆう子、金山 雅俊、名部 裕介、篠原 伸二、桑田 泰治、竹中 賢、岡 壮一、平井 文子、田嶋 裕子、今西 直子、米田 和恵、黒田 耕志、田中 文啓
2. 発表標題 進行、術後再発非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤を投与した症例の解析
3. 学会等名 第35回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2018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
研究分担者	市来 嘉伸 (Ichiki Yoshinobu) (80419837)	産業医科大学・医学部・非常勤医師 (37116)	
研究分担者	米田 和恵 (Yoneda Kazue) (80724806)	産業医科大学・医学部・講師 (37116)	
研究分担者	田中 文啓 (Tanaka Fumihiro) (10283673)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

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