

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07369

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の病理学的病態解明

研究課題名（英文）Liver pathology of immune-related adverse events

研究代表者

原田 憲一（Harada, Kenichi）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：30283112

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：免疫チェックポイント阻害薬関連の免疫関連有害事象（irAE）肝障害の病態を病理学的に検討した結果、irAE肝障害の組織学的多様性と特徴が明らかとなり、薬物性肝障害や自己免疫性肝炎とは特徴を異にする病態であることが明らかとなった。また、当初、原発性胆汁性胆管炎のバイオマーカーとして見いだしたインドールアミノ酸素添加酵素（IDO-1）は、原発性胆汁性胆管炎の胆管のみならず免疫チェックポイント阻害薬肝障害の胆管病変においても発現が見られた。両疾患で出現する胆管病変の組織学的類似性は乏しいが、胆管周囲のIFN γ 環境に基づく胆管病変の発生に共通性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者に対する免疫チェックポイント阻害薬治療の普及にともない免疫関連有害事象肝障害症例も増加しつつあるが、実臨床では免疫チェックポイント阻害剤による肝障害なのか、その他の抗がん剤等による肝障害なのか鑑別が困難なことが多い。今回の研究成果は、免疫関連有害事象関連肝胆道系障害の病態解明のみならず診断にも応用可能であり、免疫チェックポイント阻害薬治療への更なる普及と迅速な治療介入への指針として重要な内容といえる。

研究成果の概要（英文）：Pathological investigation of the pathogenesis of immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAE) liver injury revealed the histological diversity and characteristics of irAE liver injury and its histology is distinct from drug-induced liver injury and autoimmune hepatitis. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO-1), initially found as a biomarker for primary biliary cholangitis, was expressed in interlobular bile ducts of irAE liver injury as well as those of primary biliary cholangitis. Although there is little histological similarity of bile duct lesions between these diseases, the presence of commonalities in the development of bile duct lesions based on the IFN γ milieu around the bile ducts was suggested.

研究分野：病理

キーワード：肝臓 病理 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

近年、全身諸臓器のがん患者に対する免疫チェックポイント阻害薬治療の普及とともに、従来からの薬物性肝障害とはまったく異なる病態で、免疫関連有害事象(irAE)と称される肝障害が増えつつある。しかし、その病態および病理像は未だ不明であり、診断基準も策定されておらず、実臨床の場では混乱を招いている。免疫チェックポイント阻害剤による副作用は、従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とは大きく異なり、少数ながら存在する自己反応性T細胞の活性化、いわゆる末梢性のトレランスの破綻がirAEの原因と推察される。肝臓においては、抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体の出現を特徴とする自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎などの自己免疫性肝疾患または類似する病態が発生することが予測される。また細胞障害性T細胞による自己標的への直接的攻撃に関しては、irAE関連肝障害と自己免疫性肝疾患と類似の機序と推測されるが、自己抗体の出現や免疫グロブリンの増加を伴わないirAE関連肝障害と自己免疫性肝疾患との本質的な病態形成の差異は異なると思われる。診断のために肝生検が施行される症例も多く、irAEの診断に加え、抗癌剤等の他の薬物による肝障害との鑑別が要求される症例もある。現在使用されている免疫チェックポイント阻害薬はCTLA4, PD-1, PD-L1を標的としており、免疫均衡の破綻により肝障害を来すと推測できるが、その病態は多様であり、その組織像も非特異的な所見の組み合わせからなる。現在のところ診断価値の高い特異的組織所見は見いだされておらず、組織学的診断基準も策定されていない。免疫チェックポイント阻害薬治療患者は今後も増加することは必然であり、同時にirAE関連肝障害の患者数も一定の割合で増加し、ステロイド治療適応の為に診断も重要となってくる。

2. 研究の目的

北陸を含めた全国のirAE肝障害を収集し、病理学的解析を行うことによりirAE肝障害の病態を明らかにする。また、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎で見られる免疫応答や組織像との相違、さらに実臨床で常に問題となる薬物性肝障害についても比較検討することにより、肝生検診断に有用な組織所見を見だし、最終的には診断基準の策定を目的とする。

3. 研究の方法

- 1) 厚労省の難治性疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班による全国調査結果をもとに、肝生検施行例の施設より肝生検の未染標本を収集した。北陸におけるirAE関連肝障害の肝生検を収集した。HE染色、線維染色、オルセイン染色を施行し、肝組織像について解析する。特に肝細胞障害(小葉炎)と胆管障害(胆管炎)の有無とその程度、局在について評価し、肝炎型、胆管炎型、混合型等のパターン分類を行いつつ組織学的特徴について解析した。また、疾患対照として薬物性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎等の肝生検も収集した。
- 2) 肝生検検体を対象に、CD4, CD8の他、IFN誘導性酵素のひとつであるインドールアミン酸素添加酵素(IDO-1)の免疫染色を行い、CD4, CD8陽性リンパ球の浸潤程度と浸潤部位、IDO-1の発現パターンについて検討した。
- 3) ヒト培養胆管細胞を用いて、IFN-を含む種々のサイトカインで刺激し、IDO-1の発現挙動について検討した。

4. 研究成果

- 1) irAE肝障害の肝生検検体を北陸の病院から21例、また厚労省の難治性疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班による全国調査から32例を収集した。また、対照疾患として自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、薬物性肝障害を50例以上を収集しえた。組織学的観察によりirAE肝障害の組織学的病型として、既報の肝炎パターンにより、急性肝炎型(汎小葉型、中心静脈周囲型、肉芽腫型)に大別できた。また小葉炎が乏しい症例もあり、門脈域炎のみが目立つ門脈域炎型、また単純性脂肪肝のみの脂肪変性型があった。また胆管障害/胆管炎を伴う症例も多く認めしたが、組織パターンとの関連性は乏しく、臨床的病型分類の混合型/胆汁鬱滞型で多い傾向があった。その他、血管内皮炎を伴う症例もあった。胆汁栓などの急性胆汁鬱滞を示す症例はなく、形質細胞浸潤は目立たなかった。CD4, CD8の免疫染色では、CD4に比べCD8陽性T細胞が優位に見られたが、その傾向は門脈域よりは実質内でより顕著であった。ICI関連irAEの病態発生機序として、免疫寛容の破綻による自己免疫現象が想定でき、自己免疫性肝炎やGVHDに類似する病態が推測される。しかし、irAE肝障害の組織像は自己免疫性肝炎、GVHDよ

りは通常の薬物性肝障害に近い組織像であった。また、特徴的な所見として形質細胞浸潤が少ないことが挙げられ、病理診断の一助となりうる。また、肉芽腫性病変や胆管病変も見られる症例があり、原発性胆汁性胆管炎や薬物性肝障害との類似性も伺われ、病態形成における類似性が示唆される。

既報のICI関連肝障害の組織分類によると汎小葉肝炎型、中心静脈周囲型の急性肝炎像を呈する症例が多く、急性肝炎期自己免疫性肝炎やDILIの組織像に類似していた。しかし、胆汁鬱滞型DILIの組織像である急性胆汁鬱滞像(胆汁栓など)を呈する症例はなく、胆汁鬱滞型のICI関連肝障害とDILIとは発生機序の相違が示唆された。また、免疫学的関与を強く示唆する血管内皮炎を伴う症例があり、またCD4に比べCD8優位のリンパ球浸潤は小葉内でより顕著であり、CD8陽性細胞障害性T細胞による肝細胞障害の機序が示唆された。

2) IDO-1の免疫染色にて、組織学的正常肝ではIDO-1発現細胞は認めなかったが、疾患肝では組織球等の炎症細胞の一部に発現細胞を認め、肉芽腫にも強い発現を認めた。また原発性胆汁性胆管炎の慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)のみならず慢性胆管炎にも発現を認め、irAE肝障害では特に胆管炎型の胆管病変にIDO-1発現を認めた。症例としての陽性率は原発性胆汁性胆管炎、irAE肝障害ともに70%以上であった。対照疾患では0~20%の陽性率であり、陽性症例でも胆管のごく僅かに発現している程度であった。培養胆管細胞の検討では、通常培養下ではIDO1 mRNAの発現は検出できなかったが、IFN刺激にてIDO1の発現誘導が見られた。また、胆管にirAE発現を伴うirAE肝障害患者ではステロイド治療のみならず、UDCA治療の追加も必要な患者が多かった。当初 原発性胆汁性胆管炎のバイオマーカーとして見いだしたIDO-1は、原発性胆汁性胆管炎の胆管のみならずirAE肝障害の胆管にも発現していた。原発性胆汁性胆管炎の胆管障害とirAE肝障害で見られる胆管病変との組織学的類似性は乏しいが、胆管周囲のIFN環境に基づく胆管病変の発生に共通性が示唆された。また、これらの疾患における組織学的バイオマーカーとしてのIDO1の有用性が期待された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名 原田 憲一、吉村 かおり | 4. 巻 40(5) |
| 2. 論文標題 NAFLD/NASHの病理診断の現状 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Progress in Medicine | 6. 最初と最後の頁 485-489 |
| 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 無 |
| 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 高橋 健太、原田 憲一 | 4. 巻 62(2) |
| 2. 論文標題 肝臓のメカニズム | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 月刊薬事 | 6. 最初と最後の頁 16-23 |
| 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 無 |
| 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 山村 美奈子、原田 憲一 | 4. 巻 41(6) |
| 2. 論文標題 IgG4関連硬化性胆管炎 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 胆と膵 | 6. 最初と最後の頁 583-587 |
| 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 無 |
| 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 原田 憲一、吉村 かおり、高橋 健太 | 4. 巻 78(1) |
| 2. 論文標題 原発性胆汁性胆管炎の病理 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 日本臨床 | 6. 最初と最後の頁 78-85 |
| 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 無 |
| 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 Yoshimura Kaori, Tamano Yuko, Nguyen Canh Hiep, Zihan Li, Le Thanh Dong, Sato Yasunori, Terashima Takeshi, Shimoda Shinji, Harada Kenichi | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 A novel pathologic marker, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, for the cholangiopathy of immune checkpoint inhibitors-induced immune mediated hepatotoxicity as adverse events and the prediction of additional ursodeoxycholic acid treatment | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology | 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/s00795-022-00344-7 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による薬物性肝障害の病理 |
| 3. 学会等名 第50回 基臨の会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害の病理 |
| 3. 学会等名 第91回 日本病理学会関東支部学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 多様な肝胆道系前癌/前浸潤癌病変 |
| 3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 内藤 嘉紀、中島 収、坂元 亨宇、原田 憲一、尾島 英知、佐藤 保則、大塚 将之、肝内胆管癌診療ガイドライン作成委員会 |
| 2. 発表標題 肝内胆管癌診療ガイドライン：臨床病理 |
| 3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 健太、原田 憲一 |
| 2. 発表標題 シングルセル解析による炎症性肝疾患の解析 |
| 3. 学会等名 第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 水口敬司、嶋口智恵、酒野香織、下田翼、田中愛衣、阪口真希、中田聡子、野島孝之、原田憲一、池田博子 |
| 2. 発表標題 胆管狭窄における炎症性疾患の細胞像 |
| 3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会 秋期大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 胆道疾患の病理 |
| 3. 学会等名 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 筒井 朱美、原田 憲一、柴田 啓志、栄枝 弘司、高口 浩一、永野 拓也、妹尾 知典、馬場 伸介、常山 幸一 |
| 2. 発表標題 急性発症自己免疫性肝炎の臨床病理学的検討 |
| 3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原田 憲一、角田 優子、中沼 安二 |
| 2. 発表標題 ウルソデオキシコール酸で効果不十分な原発性胆汁性胆管炎の病理学的特徴 |
| 3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 Hisutological characteristics of primary biliary cholangitis with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. |
| 3. 学会等名 The Digital International Liver Congress 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 肝疾患と肝臓病理診断の現状 |
| 3. 学会等名 新潟大学医歯学総合研究科 消化器内科学特別セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 原田 憲一 |
| 2. 発表標題 アルコール性肝障害の診断基準 |
| 3. 学会等名 第39回アルコール医学生物学研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原田 憲一、吉村 かおり、下田 慎治 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬誘導性肝障害の胆管病変におけるインドールアミン酸素添加酵素 (IDO-1) の 発現 |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kenichi Harada |
| 2. 発表標題 Indoleamine 2,3-dioxygenase-1(IDO1) expression predicting immune-mediated cholangiopathy in primary biliary cholangitis and immune checkpoint inhibitor-related liver injury |
| 3. 学会等名 国際病理アカデミー（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 原田 憲一 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 金原出版 | 5. 総ページ数 79 |
| 3. 書名 肝内胆管癌 診療ガイドライン 2021年版 | |

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 原田 憲一 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 768 |
| 3. 書名 カラーアトラス 病理組織の見方と鑑別診断 第7版 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Kenichi Harada | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Springer | 5. 総ページ数 633 |
| 3. 書名 Liver Immunology Principles and Practice Third Edition | |

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|