

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：14501  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K07696  
研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連有害事象の病態解明とバイオマーカーの探索  
  
研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors and search for biomarkers  
  
研究代表者  
飛松 和俊（Tobimatsu, Kazutoshi）  
  
神戸大学・医学部附属病院・助教  
  
研究者番号：80766014  
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）：潰瘍性大腸炎に特異的なintegrin  $\alpha$ 6に対する自己抗体をすでに確認している。irAE大腸炎を発症した患者の血清を収集し、ELISA法を用いて、血清中の自己抗体の存在について測定を行い、一部で陽性を確認し得た。またDSS腸炎モデルマウス作成に成功しており、今後このモデルマウスを用いてirAE腸炎の病態解明を進めていきたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
消化器進行がんにおいて、免疫チェックポイント阻害剤を使用する頻度は増加しており、それに伴いirAE大腸炎を発症した症例を多く経験している。免疫チェックポイント阻害剤投与直後の発症や、投与終了数ヶ月後の発症、ステロイドへの反応性が良好な症例や不良な症例など、病態は様々であり、正確なirAE大腸炎の診断に難渋することも多い。irAE腸炎に特異的な自己抗体を特定できれば、irAE大腸炎の診断・病態の予測に役立つ可能性があり、大変意義深いものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：we identified antibody specific for ulcerative colitis. we collect serum from patients who develop irAE colitis, measured Autoantibody using the ELISA method. The Antibody could be confirmed from some sera. We also succeeded in creating a model mouse for DSS colitis.

研究分野：消化器進行がんの化学療法

キーワード：irAE腸炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、各種の悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害剤の使用により、その自己免疫賦活化作用による免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)が問題となっている。消化器内科領域では、irAEの5-10%を占めるirAE大腸炎が問題となっているが、irAE大腸炎は、自己免疫の関与が示唆される炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)と類似した内視鏡所見や臨床経過を呈することが明らかとなってきた。本研究では、irAE大腸炎症例において、UCと関連する自己抗体を中心としたバイオマーカーを探索し、その発症メカニズムの解明と臨床応用を目指す。

### 2. 研究の目的

irAE大腸炎症例において、近年我々が同定したUC自己抗体の有無、さらには類縁抗原に対する自己抗体の有無について検討し、irAE大腸炎における自己抗体を中心としたバイオマーカーを探索し、その発症メカニズムの解明と臨床応用を目指す。

### 3 研究の方法

#### 研究目的 1)

潰瘍性大腸炎、irAE大腸炎における自己抗体の探索

irAE大腸炎の保有血清を用い、ELISA法により抗X自己抗体(UC自己抗体)の陽性率を検討する。さらに、UCの自己抗原Xの類縁抗原(細胞接着因子)を中心に自己抗体を網羅的に探索する。自己抗体が同定できない場合には、プロテオブリッジ社の網羅的蛋白質アレイ(約2万種類の蛋白質を網羅的に解析可能)を用いて抗原を網羅的に探索する。

#### 研究目的 2)

irAE大腸炎患者における自己抗体測定の実臨床的有用性の検討

irAEの発症予測が可能かどうか前向きに検証する。神戸大学病院で免疫チェックポイント阻害剤を用いた患者の血清を前向きに収集し、抗Xあるいは類縁抗原抗体価を測定し、irAE大腸炎の発症との関連性を検証する。

#### 研究目的 3)

マウスモデルを用いたirAE大腸炎の病態解明

irAE のマウスモデルとして、DSS 腸炎+抗 CTLA4 抗体,抗 PD-1 抗体投与モデルを用いる。CTLA-4 は制御性 T 細胞の働きに必須であり(Science, 2008)、irAE 大腸炎の発症には制御性 T 細胞の機能抑制の関与が推測される。実際に、DSS 腸炎(Dextran sulfate sodium:デキストラン硫酸ナトリウム)を誘導し、同時に抗 CTLA4 抗体,抗 PD-1 抗体を投与すると、irAE に類似した腸炎が惹起され irAE 大腸炎モデルとして報告されている。このマウスモデルを用いて irAE の病態解明を進める。

#### 4 研究の成果

##### 研究目的 1)

###### irAE 大腸炎における自己抗体の探索

潰瘍性大腸炎患者血清中に、インテグリン  $\alpha 6$  に対する IgG 抗体が認められた。潰瘍性大腸炎診断において、感度 92%、特異度 94.8%であった。また抗体価が疾患活動性と関連していることも確認され、潰瘍性大腸炎の診断用バイオマーカーとして有用と考えられた。irAE 腸炎は潰瘍性大腸炎と病態が類似しており、同抗体を確認することが、irAE の診療にも有効であると判断している。

##### 研究目的 2)

###### irAE 大腸炎患者における自己抗体測定の臨床的有用性の検討

現在当院および関連施設にて潰瘍性大腸炎および irAE 腸炎の患者血清を前向きに収集している。irAE 患者血清の一部から、上記自己抗体を発見し得た。irAE 腸炎症例は発症時期や症状(下痢主体か、血便を伴うか、など)、重症度、治療への反応性など、非常に多彩な病態を呈することが知られている。また近年は同じく腸炎をきたすことのある抗がん化学療法薬と免疫チェックポイント阻害剤の併用が広く行われており、腸炎症状を認めた場合には原因薬剤の特定が重要である。irAE 腸炎の診断、重症度判定、他の病態の鑑別のために、自己抗体測定は非常に有用となる可能性がある。患者血清の収集・血清を継続したい。

##### 研究目的 3)

###### マウスモデルを用いた irAE 大腸炎の病態解明

マウスを用いて、DSS 腸炎(Dextran sulfate sodium:デキストラン硫酸ナトリウム)を誘導することに成功した。このマウスを用いて、今後 irAE 腸炎の病態解明を進める方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	星 奈美子  (Hoshi Namiko)  (40645214)	神戸大学・医学部附属病院・講師   (14501)	
研究分担者	増田 充弘  (Masuda Mitsuhiro)  (60512530)	神戸大学・医学研究科・講師   (14501)	
研究分担者	児玉 裕三  (Kodama Yuzo)  (80378687)	神戸大学・医学研究科・教授   (14501)	

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