

令和 4 年 4 月 15 日現在

機関番号：13802
研究種目：奨励研究
研究期間：2021～2021
課題番号：21H04199
研究課題名 炎症関連サイトカイン挙動に着目したニボルマブの血清中濃度と治療耐性化との関係解析

研究代表者

阿部 一樹 (Abe, Kazuki)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：本研究は、血液中のニボルマブ（商品名：オブジーボ）濃度と炎症に関連するサイトカインであるインターロイキン-6（IL-6）濃度を測定し、ニボルマブの治療効果が得られる長さとの関係性を調査した。ニボルマブによる治療を受けた36名の患者において、半数が10ヶ月程度の治療効果を得られた。血液中のニボルマブ濃度は、その治療効果が得られる長さとは関係しなかった。一方、血液中のIL-6濃度が高い患者は、ニボルマブによる治療効果が得られにくかった。これらの結果は、炎症関連サイトカインが、ニボルマブの治療効果に影響することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニボルマブにより得られる治療効果は、治療期間が長くなるにつれて低下する。本研究では、ニボルマブの治療効果が得られる長さに影響する炎症関連サイトカインを確認したため、その学術的意義は大きい。本研究結果をもとにニボルマブ治療の耐性化を予測することは、適切な治療薬の選択に繋がるため、その社会的意義は大きい。

研究分野：医療系薬学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 炎症関連サイトカイン 血清中濃度 耐性化 治療効果

1. 研究の目的

抗 PD-1 モノクローナル抗体であるニボルマブは、T 細胞を活性化することで長期に渡って抗腫瘍効果を示すという特徴をもつ。一方で、半数以上のがん患者においてニボルマブに対する耐性が形成され、2 年以内にその治療効果を失う。このようなニボルマブ治療の耐性化は、T 細胞のがん免疫機能の低下が原因と考えられるが、その詳細は明らかではない。

炎症関連サイトカインである TGF- β 1 や IL-6 は、T 細胞のがん免疫反応を抑制する働きをもつ。がんモデルマウスにおいて、TGF- β 1 の発現量の増加に伴い、PD-1 阻害剤の抗腫瘍効果が低下することが報告されている。従って、炎症関連サイトカインの変動が、ニボルマブ治療の耐性化に関与する可能性がある。

そこで、本研究では、がん患者におけるニボルマブおよび炎症関連サイトカインの血清中濃度と治療耐性化との関係性を経時的に評価した。

2. 研究成果

(1) 方法

浜松医科大学医学部附属病院にて腎細胞がんと診断され、ニボルマブによる治療を受ける患者のうち、文書による同意の得られた 36 名を対象とした。ニボルマブの初回投与から治療終了までの各投与と直前に採取した血清を用いた。

血清中ニボルマブ濃度は、過去に我々が開発した LC-MS/MS 法を用いて測定した。市販の ELISA キットを用いて血清中の TGF- β 1 および IL-6 濃度を測定した。

治療効果の判定は RECIST に基づいて行い、初回効果判定の結果が SD または PR であった患者を解析対象とした。なお、有害事象により治療中止となった患者は解析対象から除外した。初回効果判定時におけるニボルマブおよび炎症関連サイトカインの血清中濃度の中央値をもとに患者を 2 群に分け、無増悪生存期間 (PFS) との関係性をカプランマイヤー法により評価した。

(2) 結果

血清中ニボルマブ濃度と PFS との関係性

定常状態の血清中ニボルマブ濃度には、大きな個人差が認められた。解析対象となった患者の PFS の中央値は 316 日であった。血清中ニボルマブ濃度と PFS との間に関係性は認められなかった。

血清中 free TGF- β 1 濃度と PFS との関係性

血清中 free TGF- β 1 濃度の中央値は 46.8 (四分位範囲: 29.8-85.1) pg/mL であった。血清中 free TGF- β 1 濃度の低い患者で PFS が長い傾向にあったが、有意ではなかった。

血清中 IL-6 濃度と PFS との関係性

血清中 IL-6 濃度の中央値は 9.7 pg/mL と高値であった。ニボルマブの投与 7 回目以降における血清中 IL-6 濃度の高い患者の PFS は、低い患者に比べて有意に短かった (図 1)。この関係性は、ニボルマブの投与 4 回目までの場合も同様であった。

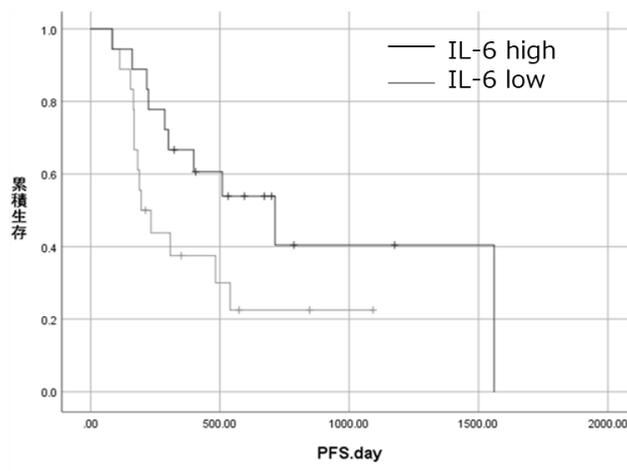


図1 血清中IL-6濃度別の無増悪生存期間

(3) 結論

一部の炎症関連サイトカインは、ニボルマブ治療における無増悪生存期間に関与していた。

(4) 今後の展望

本研究では、一部の炎症関連サイトカインがニボルマブ治療における無増悪生存期間に関与していることを確認した。また、その関係性はニボルマブの投与初期から確認された。これらの結果は、がん患者の炎症状態および免疫状態がニボルマブの治療効果に関与することを示唆している。炎症関連サイトカイン濃度のモニタリングにより、治療効果の予測や耐性化の回避に繋がるため、本研究の意義は大きい。

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 0件）

1. 著者名 Abe Kazuki, Shibata Kaito, Naito Takafumi, Otsuka Atsushi, Karayama Masato, Maekawa Masato, Miyake Hideaki, Suda Takafumi, Kawakami Junichi	4. 巻 78
2. 論文標題 Impacts of cachexia progression in addition to serum IgG and blood lymphocytes on serum nivolumab in advanced cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 77～87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00228-021-03199-6	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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
柴田 海斗	(Shibata Kaito)
内藤 隆文	(Naito Takafumi)