

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15595

研究課題名（和文）全ゲノム関連解析による免疫チェックポイント阻害剤の有害事象予測因子の同定

研究課題名（英文）Identification of biomarkers associated with immune-related adverse events by Genome Wide Association Study

研究代表者

宮本 英明（Miyamoto, Hideaki）

熊本大学・病院・助教

研究者番号：10891252

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：2024年2月までに免疫チェックポイント阻害剤を使用した1116例の症例を登録し、DNAを抽出・保存し、臨床情報をデータベースに蓄積している。Gr2以上の免疫関連有害事象が生じた266例及びirAEが生じなかった258例の計524症例でGWAS解析を行ったところ、甲状腺障害、副腎不全に関連する有意な一塩基多型（SNP）を同定した。また、白人集団のGWASで免疫関連有害事象の発症及び治療効果と正の関連があると同定されたIL-7のSNP（rs16906115）について再現試験を行い、日本人集団ではirAEの発症に関連がなく、肝細胞癌の治療効果と負の関連があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究は、免疫チェックポイント阻害剤を用いた癌治療において問題となる免疫関連有害事象（irAE）発症に関わる重要な遺伝的要因を探求し、特定の一塩基多型（SNP）がirAEに影響する可能性があることを解明した。この成果は、副作用を減少させつつ効果を最大化する治療戦略の開発を促進し、個別化医療の実現に貢献する。また、白人集団で同定されたIL-7の一塩基多型の再現試験の結果から、人種差を考慮したバイオマーカーの開発の重要性が確認され、特に肝細胞癌の抗がん剤治療において、適切な治療方針を決定する際の指標となる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：We registered 1,116 cases using immune checkpoint inhibitors by February 2024, extracted and stored DNA, and accumulated clinical information in a database. In a GWAS analysis of 524 cases, including 266 cases with Grade 2 or higher irAEs and 258 cases without irAEs, we identified genome-wide significant SNPs related to thyroid dysfunction and adrenal insufficiency. Additionally, we conducted a replication study on the SNP (rs16906115) of IL-7, which had been identified in a GWAS of a Caucasian population as positively associated with the development of irAEs and treatment efficacy. We found that in the Japanese population, this SNP was not associated with the development of irAEs but was negatively associated with the treatment efficacy for hepatocellular carcinoma.

研究分野：腫瘍医学

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 免疫関連有害事象 GWAS 一塩基多型 癌 バイオマーカー IL-7

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor: ICI) は、様々ながんに対する治療効果が示されている。ICI は腫瘍に対する免疫機能を増強する一方で、正常組織での免疫活性を増強させることがあり、全身のあらゆる臓器に自己免疫疾患様の副作用である、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events: irAE) を発症することがある。

irAE の発症機序は未だ明らかではないが、ICI が免疫の抑制性シグナルを遮断することに伴い、過剰な免疫応答が誘導されることが一因と考えられている。免疫応答が誘導される因子として、がんの種類、使用される ICI の種類、環境因子、細菌叢と共に、遺伝要因も重要と考えられているが¹⁾、特定の遺伝要因は同定されていない。

我々はゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS) の手法を用い、個々の薬剤反応性や副作用に関与する遺伝素因を明らかにしてきた。GWAS 解析は、個々に遺伝子機能解析を行う手法に比べ効率的であり、予測不能な新規の疾患関連遺伝子の発見も可能であり、irAE の遺伝要因を同定するのに有効な方法である。

2. 研究の目的

irAE は致命的となることもあるため、治療効果の高い患者を選択すると同様に、irAE を起こしやすい患者を囲い込むバイオマーカーを開発することは、临床上は当然のことながら、医療経済的にも重要な課題である。本研究の目的は、重篤な irAE を生じた症例と、irAE を生じなかった症例の 2 群間で SNP を比較し、重篤な irAE の発症に関連する SNPs を同定し、バイオマーカーを確立し、癌患者の治療法選択に臨床応用することである。

3. 研究の方法

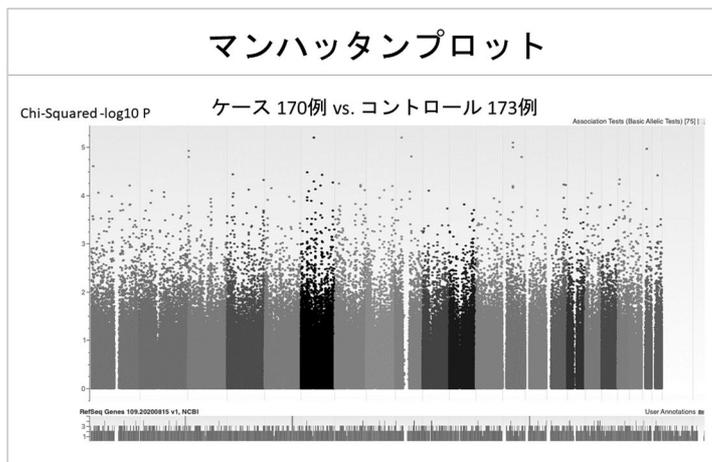
2021 年 1 月から、ICI を投与予定、投与後の症例を対象として、多施設でゲノム DNA サンプル取得を開始した。Grade 2 以上の irAE を生じた症例をケース群、ICI を 2 回以上投与後かつ初回投与から 12W 以上経過し irAE が生じなかった症例をコントロール群と定義した。ケース群とコントロール群の DNA を用い、抽出した DNA を日本人に最適化されたジャポニカアレイ[®]NEO にて約 60 万個の SNP をジェノタイピング (遺伝子座の決定) した。次に、GWAS を行い、個々の SNP に対して関連性テストを行い、ケースとコントロールで大きな差がでる SNP を探索した。



4. 研究成果

2021 年 1 月から 2023 年 10 月までに、1,019 例からゲノム DNA サンプルを取得した。症例の内訳は、肝細胞癌：615 例 (60.4%)、食道癌：113 例 (11.1%)、胃癌：70 例 (6.9%)、肺癌：55 例 (5.4%)、頭頸部癌：45 例 (4.4%)、悪性黒色腫：31 例 (3.0%)、その他：90 例 (8.8%) であった。使用した免疫チェックポイント阻害剤は、抗 PD-1 抗体：323 例 (30.6%)、抗 PD-L1 抗体：646 例 (61.1%)、抗 CTLA-4 抗体：1 例 (0.1%)、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用：70 例 (6.6%)、抗 PD-L1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用：16 例 (1.5%) (一部重複あり) であった。Grade 2 以上の irAE は 277 例 (26.2%) で認め、内訳は：甲状腺障害：64 例 (6.3%)、肝障害：56 例 (5.5%)、副腎不全：51 例 (5.0%)、肺障害：41 例 (4.0%)、下痢：39 例 (3.8%)、発疹：36 例 (3.5%)、その他：57 例 (5.6%) (一部重複あり) であった。これらの症例から、173 例のケースと 170 例のコントロールを選び、ジャポニカアレイ[®]NEO を用いて SNP アレイ解析を実施した。その結果を用

いGWASを行ったが、候補となるSNPは認められたものの、ゲノムワイド有意となるSNPは認めなかった。



そのため、症例数をさらに増やし、2024年2月までに1116例の症例を登録した。2024年3月にケースを63例、コントロールを88例追加しジャポニカアレイ[®]NEOにてSNPのジェノタイピングを行い、計ケース266例、コントロール258例でGWASを行った。その結果、甲状腺障害、副腎不全でゲノムワイド有意となるSNPを認めた。その他にも、皮疹、腸炎、肝炎に関連があると思われるSNPを認めた。今後は、ゲノムワイド有意となったSNPやその他の有望なSNPに関して、別コホートで再現されるか検証を行い、さらに機能解析を行う予定である。

また、2022年に、白人集団でのGWASでIL-7のSNP(rs16906115)がirAEの発現と治療効果に関連があると報告された²⁾。我々は、収集したDNAサンプルを用い、replication studyを行った。ケース234人とコントロール276人のirAE予測解析では、マイナーアレル頻度はケース群：0.244、コントロール群：0.265で有意差は認めなかった($p=0.445$)。irAEの毒性ごとく(甲状腺障害、肝炎、副腎不全、肺炎、腸炎、皮疹)に解析したが、全ての毒性でケース群とコントロール群でマイナーアレル頻度に差は認めなかった。また、使用した免疫チェックポイント阻害剤の種類(抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体)ごとに比較したが、ケース群とコントロール群でマイナーアレル頻度に差がある免疫チェックポイント阻害剤は認めなかった。アテゾリズマブ+ベバシズマブで治療した肝細胞癌患者の治療効果を予測する解析では、mRECIST基準でのresponderはマイナーアレル頻度が0.220でNon-responderは0.300であり、Non-responderの方が有意に高かった($p=0.022$)。これは白人集団での検討と反対の結果であった。単変量解析および多変量解析では、マイナーアレルのホモ接合体が治療効果の有意な負の予測因子として同定され、オッズ比は単変量解析で0.292($p=0.015$)、多変量解析で0.315($p=0.023$)であった。無増悪生存期間の比較では、有意差は認めないものの、マイナーアレルのホモ接合体では不良な傾向であった(論文投稿中)。

引用文献

1) Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321-330. doi: 10.1038/nature21349. PMID: 28102259.

2) Groha S, Alaiwi SA, Xu W, Naranbhai V, Nassar AH, Bakouny Z, El Zarif T, Saliby RM, Wan G, Rajeh A, Adib E, Nuzzo PV, Schmidt AL, Labaki C, Ricciuti B, Alessi JV, Braun DA, Shukla SA, Keenan TE, Van Allen E, Awad MM, Manos M, Rahma O, Zubiri L, Villani AC, Fairfax B, Hammer C, Khan Z, Reynolds K, Semenov Y, Schrag D, Kehl KL, Freedman ML, Choueiri TK, Gusev A. Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade. *Nat Med*. 2022 Dec;28(12):2584-2591. doi: 10.1038/s41591-022-02094-6. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36526723; PMCID: PMC10958775.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 MOTOHARA TOSHIHIKO、YAMAMURA KENSUKE、MIYAMOTO HIDEAKI、UENO SHIGENORI、TAKENO HIROSHI、NAGAYAMA YASUNORI、ODA ERI、KARASHIMA RYUICHI、OZAKI NOBUYUKI、MIYATA TATSUNORI、MIMA KOSUKE、OKABE HIROHISA、ISIKO TAKATOSHI、BEPPU TORU	4. 巻 37
2. 論文標題 Durable Stable Disease by Atezolizumab/Bevacizumab Can Provide Long-term Survival of Patients With Hepatocellular Carcinoma Lung Metastases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2268 ~ 2275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.13329	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮本英明、近藤泰輝、田中 靖人
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析によりirAE発症予測バイオマーカーの開発を目指した多施設共同研究
3. 学会等名 JDDW 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本英明
2. 発表標題 Exploring Genetic Factors Predisposing to through a Genome-Wide Association Study: Are there genetic factors associated with irAEs?
3. 学会等名 第3回国際臨床免疫シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮本英明、近藤泰輝、田中 靖人
2. 発表標題 irAE発現に関連する遺伝要因の同定を目指した多施設共同研究
3. 学会等名 第109回 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮本英明、福島聡、田中健太郎、稲田浩気、古田陽輝、吉丸洋子、田中靖人
2. 発表標題 当院における免疫関連有害事象の経験
3. 学会等名 第118回日本消化器病学会九州支部例会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------