

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16352

研究課題名（和文）免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害のバイオマーカーの同定

研究課題名（英文）Research for biomarkers of pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors

研究代表者

小林 朋子（Kobayashi, Tomoko）

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：50876977

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：我々は先行研究において抗下垂体抗体及びHLAが下垂体免疫関連副作用(irAEs)発症のバイオマーカーとなることを報告した。この結果を踏まえ、抗下垂体抗体をプローブとして下垂体irAEsに関連する標的抗原の候補となる抗原を複数同定した。また、これまでに下垂体irAEsのリスク因子として同定したHLAは抗原レベルであったが、ハプロタイプでも解析を行い下垂体irAEsとの関連を見出している。また、これらの結果から内分泌irAEsのリスクマーカーについて着想を得て、抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用療法、及び抗PD-L1抗体による甲状腺irAEsのバイオマーカーも同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤は進行悪性腫瘍で有効性が報告されているが、一方で免疫関連副作用(irAEs)が発症することが問題となっている。我々は先行研究において下垂体irAEsは致死的な合併症である一方で発症例では予後が良好であることを報告した。

本研究では、内分泌irAEsとして下垂体irAEsを予測するバイオマーカーを同定し、さらに下垂体irAEsの発症メカニズムを解明すべく標的抗原の同定に取り組んだ。バイオマーカーの同定は予後予測やirAEsマネジメントの観点から極めて重要である。さらにirAEsの発症機序の解明は、他のirAEsおよび自己免疫疾患の病態解明につながる可能性が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In a previous study, we reported that anti-pituitary antibodies and HLA antigens could be a biomarker for the development of pituitary immune-related adverse events (irAEs). Based on these results, we identified some antigens that are candidate target antigens related to pituitary irAEs using anti-pituitary antibodies as probes. In addition, we identified HLA haplotypes as a biomarker for pituitary irAEs. Moreover, we identified biomarkers for thyroid irAEs in combination therapy of anti-CTLA-4 antibody plus anti-PD-1 antibody, and anti-PD-L1 antibody.

研究分野：内分泌

キーワード：pituitary irAEs biomarker thyroid irAEs

### 1. 研究開始当初の背景

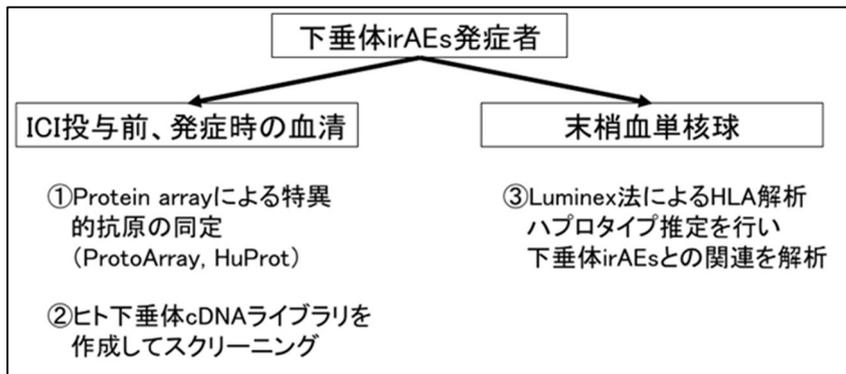
免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) はその優れた抗腫瘍効果から種々の悪性腫瘍に対する治療適応が拡大している。一方で、ICI 治療においては自己免疫機序の関与が推察される免疫関連有害事象 (irAEs) の発生が問題となっており、この中に下垂体障害を含む内分泌障害がある。我々は名古屋大学医学部附属病院における前向き臨床研究において、ICI による下垂体障害は既報よりも高頻度であること、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌不全は必発であること、その臨床的特徴から ICI による下垂体障害には 2 種類の病態 (ACTH 単独欠損症と腫大を伴う複合型下垂体機能低下症) が存在する可能性を報告した (Kobayashi T et al., *J Immunother Cancer* 2020)。しかしながらその発症機序は未だ不明である。一方で、我々は下垂体障害発症例では ICI による抗腫瘍効果が高い可能性を報告しており、ICI 治療前に下垂体障害の高リスク者を判別できるバイオマーカーは、副作用予防法の開発や治療法の選択において臨床的に極めて有用でありその同定が待たれている。そこで本研究では、治療開始前の患者血液検体を用い、ICI による下垂体障害の発症を治療開始前に予測するバイオマーカーを確立し、より精密な個別化医療の実現へ繋げることを目的とする。

### 2. 研究の目的

本研究課題ではどのような患者において ICI による下垂体障害が生じやすいのかを明らかにすることを第一の目的とし、下垂体障害を発症した患者の血液検体を用い、高リスクマーカーとなり得る血清自己抗体や HLA を解析する。さらにこの自己抗体を手掛かりとして自己抗原を同定することにより、下垂体に対する自己免疫発症機構の解明を目指す。

### 3. 研究の方法

我々は先行研究において下垂体障害発症者 22 例と非発症者 40 例を対象として、ヒト下垂体切片を用いた蛍光抗体法により APA を解析した。その結果、治療前の APA 保有率は ACTH 単独欠損症で有意に高い (64.7%) こと、腫大を伴う複合型下垂体機能低下症では治療前の APA は陰性で、薬剤投与後に陽転化する (80.0%) ことが明らかとなった (Kobayashi T et al., *J Immunother Cancer* 2021)。また、別の高リスクマーカーとして、同じく下垂体障害発症者 22 例と非発症者 40 例の HLA を解析した結果、ACTH 単独欠損症では HLA-Cw12、-DR15、-DQ7、-DPw9 が、腫大を伴う複合型下垂体機能低下症では HLA-Cw12、-DR15 が、発症しなかった症例に比し有意に高頻度で認められた (Kobayashi T et al., *J Immunother Cancer* 2021)。これらの結果を踏まえ、抗下垂体抗体をプローブとして下垂体 irAEs に関連する標的抗原の同定を目指す。具体的には Protein array による特異的抗原の同定 (図 ) や、ヒト下垂体 cDNA ライブラリによるスクリーニング (図 ) を行う。また、先行研究では下垂体 irAEs のリスクマーカーとなり得る HLA を抗原レベルで同定したが、ハプロタイプ推定を行い、特定のハプロタイプが下垂体 irAEs のリスクマーカーとなり得るか解析を行う (図 )。



#### 4. 研究成果

下垂体 cDNA ライブラリを作成し下垂体 irAEs 発症者の血清を反応させることにより、下垂体 irAEs 抗原候補遺伝子を複数同定した。候補遺伝子をトランスフェクションした細胞を用いた実験により標的抗原の絞り込みを進めている。

また、下垂体 irAEs 発症例の末梢血単核球を用いて 6 遺伝子座 (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1) の HLA 解析を行い、ハプロタイプ推定を行った。その結果、特定のハプロタイプが下垂体 irAEs 発症者で一般人口よりも有意に高率に認められることが明らかになった。現在他施設の症例も追加して検証を行っている。

また、本研究により自己抗体が内分泌irAEsの高リスクマーカーになり得るという着想を得て、甲状腺irAEsと甲状腺自己抗体についての関連を解析した。その結果、抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用療法では甲状腺障害の発症率が単独療法より高くなること、さらに甲状腺自己抗体が甲状腺障害の発症を予測する指標となることを報告した (Kobayashi et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2022 Mar.)。また、抗PD-L1抗体による甲状腺障害では投与前の血清TSH値高値、抗サイログロブリン抗体陽性、チロシンキナーゼ阻害薬又はラムシルマブの投与歴がリスク因子となることも明らかにした (Kobayashi et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2022 Sep.)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kobayashi T, Iwama S, Yamagami A, Yasuda Y, Okuji T, Ito M, Zhou X, Ando M, Onoue T, Miyata T, Sugiyama M, Hagiwara D, Suga H, Banno R, Hase T, Morise M, Ito T, Kikumori T, Inoue M, Ando Y, Masuda N, Kawashima H, Hashimoto N, Arima H.	4. 巻 107
2. 論文標題 Elevated TSH Level, TgAb, and Prior Use of Ramucirumab or TKIs as Risk Factors for Thyroid Dysfunction in PD-L1 Blockade	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e4115 ~ e4123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgac467.	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 -

1. 著者名 Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, Arima H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 101660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.beem.2022.101660	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 -

1. 著者名 Kobayashi Tomoko, Iwama Shintaro, Sugiyama Daisuke, Yasuda Yoshinori, Okuji Takayuki, Ito Masaaki, Ito Sachiko, Sugiyama Mariko, Onoue Takeshi, Takagi Hiroshi, Hagiwara Daisuke, Ito Yoshihiro, Suga Hidetaka, Banno Ryoichi, Nishikawa Hiroyoshi, Arima Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Anti-pituitary antibodies and susceptible human leukocyte antigen alleles as predictive biomarkers for pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e002493 ~ e002493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-002493	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 -

1. 著者名 Shintaro Iwama, Tomoko Kobayashi, Yoshinori Yasuda, Takayuki Okuji, Masahiko Ando, Tetsunari Hase, Kenji Yokota, Atsushi Ogura, Momokazu Gotoh, Naozumi Hashimoto, Ryuta Saito, Hitoshi Kiyoi, Hiroaki Kajiyama, Yuichi Ando, Hideharu Hibi, Michihiko Sone, Masashi Akiyama, Yasuhiro Koderu, Hiroshi Arima et al.	4. 巻 107
2. 論文標題 Increased Risk of Thyroid Dysfunction by PD-1 and CTLA-4 Blockade in Patients Without Thyroid Autoantibodies at Baseline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e1620 ~ e1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab829	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 -

1. 著者名 Yoshinori Yasuda, Shintaro Iwama, Daisuke Sugiyama, Takayuki Okuji, Tomoko Kobayashi, Masaaki Ito, Norio Okada, Atsushi Enomoto, Sachiko Ito, Yue Yan, Yoshihiro Ito, Hiroshi Takagi, Daisuke Hagiwara, Motomitsu Goto, Hidetaka Suga, Ryoichi Banno, Masahide Takahashi, Hiroyoshi Nishikawa, Hiroshi Arima et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 CD4+ T cells are essential for the development of destructive thyroiditis induced by anti-PD-1 antibody in thyroglobulin-immunized mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eabb7495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abb7495	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 -

1. 著者名 Kobayashi Tomoko, Iwama Shintaro, Arima Hiroshi	4. 巻 71
2. 論文標題 Clinical characteristics and potential biomarkers of thyroid and pituitary immune-related adverse events	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 23 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ23-0524	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 -

1. 著者名 Kato Sayaka, Sakamoto Koji, Sato Tomonori, Kobayashi Tomoko, Shindo Yuichiro, Morise Masahiro, Iwama Shintaro, Arima Hiroshi, Ishii Makoto	4. 巻 62
2. 論文標題 Rapidly progressive interstitial lung disease with positive anti-MDA5 antibody as an immune-related complication of nivolumab: A case report	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 313 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2024.01.009	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 -

1. 著者名 Inaba Hidefumi, Morita Shuhei, Kosugi Daisuke, Asai Yuki, Kaido Yosuke, Ito Saya, Hirobata Tomonao, Inoue Gen, Yamamoto Yuki, Jinnin Masatoshi, Kimura Hiroaki, Ota Masao, Okudaira Yuko, Nakatani Hiroyasu, Kobayashi Tomoko, Iwama Shintaro, Arima Hiroshi, Matsuoka Takaaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Amino acid polymorphisms in human histocompatibility leukocyte antigen class II and proinsulin epitope have impacts on type 1 diabetes mellitus induced by immune-checkpoint inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1165004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1165004	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11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小林朋子、岩間信太郎、山上綾菜、伊藤雅晃、奥地剛之、安田康紀、有馬寛
2. 発表標題 イビリムマブ・ニボルマブ併用療法による甲状腺障害の臨床的特徴と高リスクマーカー
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林朋子、岩間信太郎、山上綾菜、Zhou Xin、伊藤雅晃、安田康紀、有馬寛
2. 発表標題 抗PD-L1抗体による甲状腺障害の発症リスク因子の検討
3. 学会等名 第65回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥地剛之、岩間信太郎、小林朋子、山上綾菜、Zhou Xin、伊藤雅晃、安田康紀、有馬寛
2. 発表標題 抗PD-1抗体療法開始前の抗甲状腺抗体の存在は非小細胞肺癌患者の生存期間延長と相関する
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田龍太郎、小林朋子、山上綾菜、三輪田勤、尾上剛史、岩間信太郎、有馬寛
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染後に抗PD-1抗体/抗CTLA-4抗体併用療法による甲状腺機能低下症とACTH単独欠損症を発症した1例
3. 学会等名 第249回日本内科学会東海地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤雅晃, 岩間信太郎, 小林朋子, 有馬寛
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬関連 1 型糖尿病4例の治療奏効率の検討
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤雅晃, 岩間信太郎, 奥地剛之, 安田康紀, 山上綾菜, Zhou Xin, 小林朋子, 有馬寛
2. 発表標題 ストレプトゾトシン糖尿病マウスにおける抗PD-1抗体の大腸癌細胞株に対する抗腫瘍効果低下とケモカインの関連
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林朋子
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山上綾菜, 小林朋子, 岩間信太郎, 有馬寛
2. 発表標題 ペムプロリズマブ誘発ACTH分泌低下症を契機に中枢性尿崩症の診断に至った肺腺癌の1例
3. 学会等名 第245回日本内科学会東海地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林朋子、岩間信太郎、有馬寛
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺・下垂体障害
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林朋子
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の臨床的特徴及び発症予測マーカーの検討
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林朋子、岩間信太郎、鈴木浩二、大竹宏輝、井土哲史、山上綾菜、Zhou Xin、安田康紀、有馬寛
2. 発表標題 抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法による下垂体障害の臨床的特徴
3. 学会等名 第49回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小林朋子、岩間信太郎、有馬寛	4. 発行年 2023年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 月刊 腫瘍内科 解説2. 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌有害事象	

1. 著者名 小林朋子、有馬寛	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 372
3. 書名 糖尿病最新の治療2022-2024 「免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病」	

〔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
---------	---------