

研究報告書  
2019年度：B課題

2021年 4月 26日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 九州大学病院

住 所 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

研究者氏名 松金 良祐



(研究課題)

日常診療情報の活用および患者遺伝子解析による免疫チェックポイント阻害薬の有害事象リスク因子の探索

2019年 1月 22日付助成金交付を頂きました標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## 1. 目的

免疫機能の負の制御因子である Programmed cell death 1 (PD-1)は、がん免疫療法の標的となつておる、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor, ICI)による PD-1 阻害は、がんに対する自己免疫を活性化させ抗腫瘍効果を発揮する。一方で、ICI による PD-1 阻害は、免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)を多臓器で発症させることから、その対処法がガイドライン等により整備されてきたが、リスク因子は未だに明らかになっておらず、十分な対策が出来ていないのが現状である。このため irAE のリスク因子を明らかにすることは、ICI の適正使用を推進する上で非常に臨床的意義が高い。

これまで我々は、当院での ICI 使用患者の治療効果、irAE の発生時期や重症度、さらに治療前後の臨床検査値など日常診療情報を網羅した患者レジストリの構築を進めてきた。これらの情報が患者の免疫状態を的確に反映することを利用し、我々は irAE 発症時期や重症度の予測を試みてきた。しかし、患者個々の irAE 発症の予測にまでには至っておらず、新たなリスク因子の探索が急務である。

ここで、ヒト白血球抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)は、ほぼ全ての細胞に存在し、免疫反応を司る重要な遺伝子である。両親から一対ずつ受け継がれた特定の HLA 遺伝子型の保持が、様々な遺伝性・自己免疫性疾患の原因となることが報告されている (Dendrou et al, Nature Reviews Immunology 18, 325, 2018)。irAE は薬剤誘発性の自己免疫性の臓器障害と位置付けられるため、患者個々の HLA 遺伝子型の違いが irAE 発症のリスク因子の新たな指標となる可能性が考えらえる。

そこで本研究では、当院で集積してきた患者レジストリに患者個々の HLA 遺伝子型の解析を組み合わせ、irAE 発症の新規リスク因子を探索する。さらに irAE 発症における高リスク患者の同定を試み、より安全性の高い ICI 治療のエビデンス構築を目的とする。

## 2. 研究成果

研究計画に従い、当院での ICI 使用患者の治療効果、irAE の発生時期や重症度、さらに治療前後の臨床検査値など日常診療情報を網羅した患者レジストリの構築を継続した。免疫チェック ポイント阻害薬の適応拡大に従い、2021 年 3 月時点において 14 癌種に対し、800 名を超える患者登録を行うことができた (Table)。

Table. ICI 患者レジストリの構築状況 (2021 年 3 月現在)

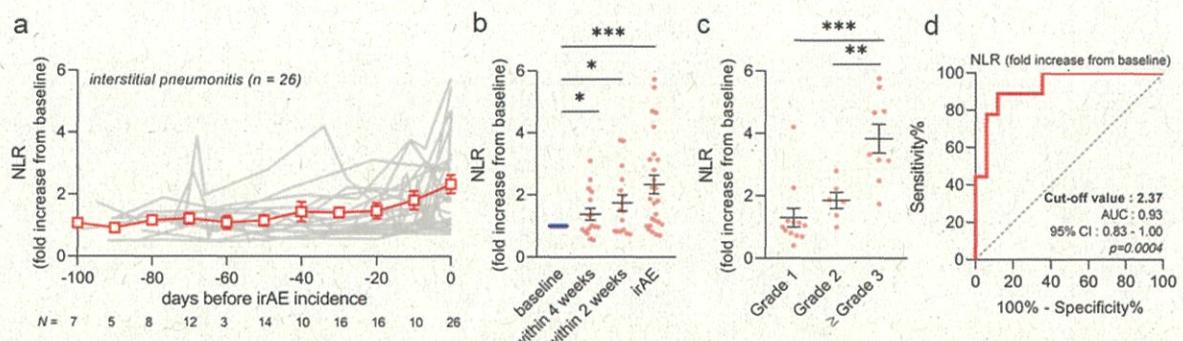
原発部位	患者数	薬剤	患者数
<b>ICI単独</b>			
抗PD-1抗体 (nivolumab, pembrolizumab)	606	抗PD-L1抗体 (atezolizumab, durvalumab, avelumab)	62
抗CTLA-4 (ipilimumab)	9		
<b>ICI併用療法</b>			
抗PD-1抗体 + 抗CTLA-4抗体	47		
<b>ICI + 化学療法</b>			
抗PD-1抗体 + 化学療法	30	抗PD-L1抗体 + 化学療法	18
抗PD-1抗体 + 抗CTLA-4抗体 + 化学療法	5		
<b>ICI + 分子標的薬</b>			
抗PD-1抗体 + 分子標的薬	8	抗PD-L1抗体 + 分子標的薬	28
<b>ICI + 化学療法 + 分子標的薬</b>			
抗PD-L1抗体 + 化学療法 + 分子標的薬	5		
総計	818	総計	818

免疫関連有害事象(immune-related adverse events, irAE)の早期発見および予測のために、

患者個々の HLA 遺伝子型の解析が irAE 発症のリスク因子の新たな指標となる可能性を考慮し解析を試みた。しかしながら多様な irAE の発現に対し新規のリスク因子として導出することはできなかった。さらなる症例の追加が必要と考えられる。

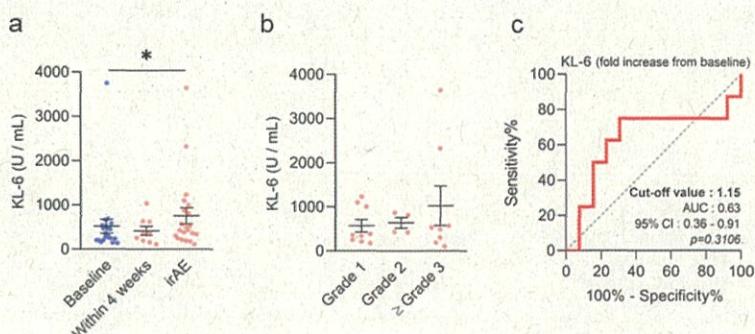
一方、レジストリに蓄積される多くの臨床情報から、各々の irAE のリスク因子解析を実施した結果、血液中の好中球とリンパ球の比である好中球/リンパ球比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)が間質性肺炎の予測因子となることが分かった。間質性肺炎発症患者では発症もしくは自覚症状出現の 4 週間前より徐々に NLR の上昇が観察された(Fig. 1a, b)。また発症時点での NLR の上昇はその後の間質性肺炎の重症化と相関しており、重症度の予測にも使用できることが示された(Fig. 1c,d)。

Figure 1



さらに、従来から利用されている間質性肺炎の特異的マーカーである KL-6 でも同様の解析を実施したところ、早期発見マーカーとしての利用や、重症度の予測はできなかった(Fig. 2a-c)。日常臨床マーカーである NLR はいずれの施設においても測定でき、今後さらなるエビデンスの蓄積により irAE 早期発見のバイオマーカーとして実用化可能と考える。

Figure 2



### 3. 研究結果

研究計画に従い、日常診療情報を活用し免疫チェックポイント阻害薬の有害事象リスク因子の探索を行った。その結果、血液中の好中球とリンパ球の比である好中球/リンパ球比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)が間質性肺炎の予測因子となることが分かった。これらは既存の間質性肺炎のマーカーとされている KL-6 と比較し、より早期発見、重症度評価として有用なマーカーであることが示された。

#### 4. 研究報告

**Matsukane R**, Watanabe H, Minami H, Hata K, Suetsugu K, Tsuji T, Masuda S, Okamoto I, Nakagawa T, Ito T, Eto M, Mori M, Nakanishi Y, Egashira N.  
Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events.  
Sci Rep. 2021 Jan 14;11(1):1324.

#### 5. 謝辞

本研究にご賛同頂き、多大なご支援を賜りました、公益財団法人癌研究心呼応財団の関係者の皆様に深く御礼申し上げます。