

平成 30 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	免疫チェックポイント分子阻害に伴う内分泌細胞破壊の機序ならびに予測因子の解明	
研究者所属・氏名	研究代表者： 武友 保憲 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

「免疫チェックポイント機構」は、過剰な自己免疫反応を制御し、自己免疫性臓器破壊を防ぐ生体防御機構として、主に免疫学の分野で研究されてきた。しかし近年、この機構を構成する分子が腫瘍免疫にも関与し、進行癌における治療抵抗性の要因となることが判明すると、新たな機序の抗腫瘍抗体医薬として「免疫チェックポイント阻害薬」が開発・臨床応用され、進行癌の治療成績において目覚ましい成果を上げている。^{1,2} 一方でこの治療によって、免疫チェックポイント機構の本来の役割である「過剰な自己免疫反応の制御」が解除されることになり、その標的臓器として生体の恒常性維持に不可欠な内分泌細胞が破壊された結果、生命を脅かす重篤なホルモン欠損症を発症する有害事象が相次いで報告されている。^{1,3} チェックポイント阻害による特異的内分泌細胞破壊の実態と病態を解明し予知法を確立するためにirAE (immune related Adverse event: 免疫関連有害事象) 症例の臨床指標と遺伝因子の解明に関する検討を行った。

2. 研究経過及び成果

免疫関連有害事象発症者における原発癌の内訳としては、肺癌 11 名、悪性黒色腫 4 名、胃癌 1 名、腎細胞癌 1 名、膀胱癌 1 名、子宮頸癌 1 名であった。そのうち甲状腺機能障害 15 名、下垂体機能障害 3 名、1 型糖尿病 1 名であった。使用薬剤別の免疫関連有害事象発症件数は抗 PD-1 抗体であるニボルマブで甲状腺機能障害 9 名、下垂体機能障害 1 名、1 型糖尿病 1 名、ペムブロリズマブで甲状腺機能障害 4 名、下垂体機能障害 1 名、1 型糖尿病 0 名、ニボルマブと抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブの併用で甲状腺機能障害 1 名、下垂体機能障害 1 名、1 型糖尿病 0 名、抗 PD-L1 抗体であるデュルバルマブで甲状腺機能障害 1 名、下垂体機能障害 0 名、1 型糖尿病 0 名であった。内分泌代謝領域 irAE 発症頻度を概算すると、甲状腺機能障害は 5.4% (既報では 7.6-25.6%)^{2,5}、下垂体機能障害は 0.8% (既報では 0.8-3.5%)^{2,5}、1 型糖尿病は 0.4% (既報では 0.2-0.4%)¹であった。

免疫チェックポイント阻害薬初回投与から免疫関連有害事象の発症に要する日数の中央値は甲状腺機能障害で 51 日、下垂体機能障害で 214.5 日、1 型糖尿病で 351 日となり、甲状腺機能障害は下垂体機能障害より発症に要するまでの期間が有意に短期間であった (P=0.01)。

免疫関連有害事象症例における甲状腺自己抗体の陽性率は抗サイログロブリン抗体 53.3%、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 35.7%、TSA 25.0% であった。1 型糖尿病を呈した 1 症例は抗 GAD 抗体が陽性を示した。甲状腺ホルモン補充量に関しては甲状腺機能障害全例では 62.5% が甲状腺ホルモンの補充を要し、37.5% が補充を要さなかった。甲状腺機能障害のうち、甲状腺自己抗体陽性例では 81.8% が甲状腺ホルモンの補充を要し、甲状腺自己抗体陰性例では 20% が甲状腺ホルモン補充を要した。甲状腺機能障害において甲状腺自己抗体陽性例と陰性例で甲状腺機能障害の発症までの日数を Kaplan-Meier 法で比較したところ甲状腺自己抗体陽性例が陰性例より発症までの日数が有意に短期間であった (P<0.05)。

下垂体機能障害では 4 例中 3 例で ACTH 単独欠損症を呈し、既報の通り ACTH 単独欠損症が多い結果であった。

irAE症例のうち、12症例で同意を取得し、HLA Class II 遺伝子型を調べたところ、甲状腺機能障害15例中、4例が自己免疫性甲状腺疾患に対する疾患感受性ハプロタイプ (*DRB1* *08:03-*DQB1* *06:01, *DRB1* *15:01-*DQB1* *06:02) を有していた。

文献

1. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S: Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetol Int* 7:221-227, 2016
2. Sznol M et al. : Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 58: 70-76, 2017
3. Narita T, Oiso N, Taketomo Y, et al Serological aggravation of autoimmune thyroid disease in two cases receiving nivolumab. *J Dermatol.* 2: 210-4, 2016
4. Kawabata Y, Ikegami H et al. : Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset *Diabetologia* 52: 2513-2521, 2009
5. Villa NM et al. : Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2:327-332, 2018

3. 本研究と関連した今後の研究計画

irAEにおける甲状腺機能障害に関しては、破壊性甲状腺炎による甲状腺機能低下症をきたす場合が多く、免疫チェックポイント阻害薬投与後は定期的に甲状腺機能 (TSH, FT3, FT4) を測定する必要がある。甲状腺自己抗体は全てirAE発症後に測定したものであり、免疫チェックポイント阻害薬の影響で自己抗体が産生される可能性を今後は検討する必要がある。1型糖尿病に関しては抗GAD抗体陽性であり、劇症1型糖尿病の診断基準を満たさなかった。ひとたび発症すると治療期を逸すると生命に関わる場合があり、これに関しても血糖値の定期的なフォローを行い、不測の事態に備える必要がある。膵頭関連自己抗体とirAE発症との関連も症例数を増やして検討する必要がある。下垂体機能障害に関しては、ACTH単独欠損症をきたす症例が多く(4症例中3症例)、臨床症状、バイタルサイン、電解質、血糖値、好酸球数を含めた経過観察を慎重に行う必要がある。その他の下垂体ホルモン障害の発症率に関してもさらに検討が必要である。遺伝因子に関しては自己免疫性甲状腺疾患、1型糖尿病それぞれの疾患感受性ハプロタイプの保有率に関してデータをさらに集積して検討する必要がある。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
第116回日本内科学会総会・講演会	口頭	2019年4月27日
第91回日本内分泌学会学術集会	口頭	2018年4月26日
第29回日本老年医学会近畿地方会	口頭	2018年11月17日
第68回日本体質医学会学術集会	口頭	2018年9月2日