

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

腎細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害剤による 重症の免疫関連有害事象(irAE)発症を予測するバイオマーカーを発見

(好酸球と重症 irAE 発症の関連性を明らかに)

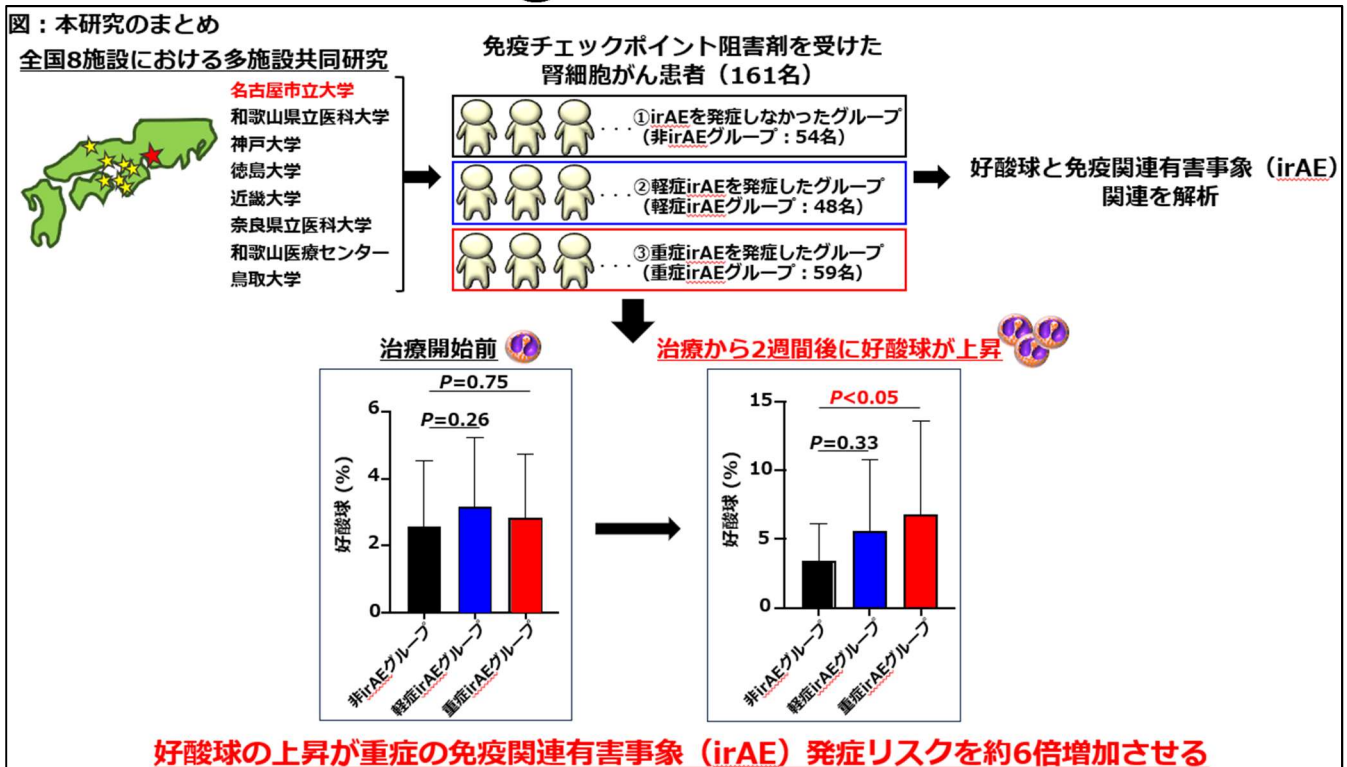
Frontiers in Immunology (2025年1月9日掲載)

研究成果の概要

名古屋市立大学大学院医学研究科の濱本 周造准教授（腎・泌尿器科学分野）と田崎慶彦研究員（臨床薬剤学分野）らの研究グループは、和歌山県立医科大学、神戸大学、徳島大学、近畿大学、奈良県立医科大学、和歌山医療センター、鳥取大学との多施設共同研究により、免疫チェックポイント阻害剤^{*1}を投与した腎細胞がん患者において、好酸球^{*2}の上昇が重症の免疫関連有害事象（irAE）発症リスクを約6倍増加させることを初めて発見しました。本研究成果は、irAEを早期に対処し重症化を防ぐことで、安全で継続的に免疫チェックポイント阻害剤を投与することにつながり、治療効果を最大限に高めることが期待されます。

【研究のポイント】

- 免疫チェックポイント阻害剤を投与した腎細胞がん患者において、重症 irAE を発症した患者の生存期間は、軽症 irAE を発症した患者と比べ短くなる傾向にありました。
- 治療開始から2週間後に好酸球が上昇した患者は、重症 irAE を発症するリスクが約6倍高くなることがわかりました。
- 免疫チェックポイント阻害剤を受けた腎細胞がん患者において、好酸球の増加が重症 irAE の発症を予測するバイオマーカーとなることが期待されます。



【背景】

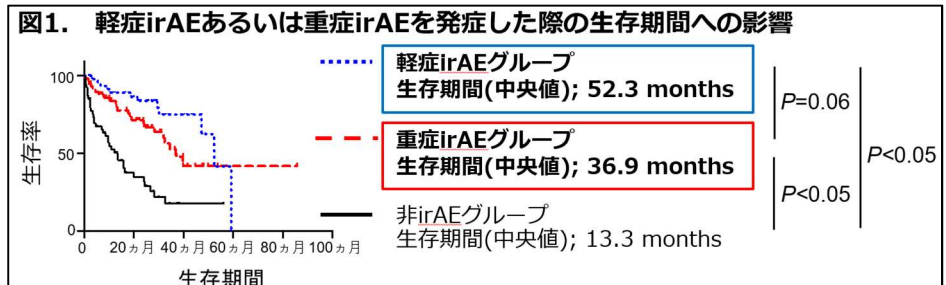
免疫チェックポイント阻害剤は、がんに対する治療戦略を劇的に変化させました。中でも、腎細胞がんは免疫チェックポイント阻害剤の治療効果の恩恵を受けたがんの1つです。これまで有効な治療法が確立されていなかった腎細胞がんに対して、免疫チェックポイント阻害剤は生存期間を改善させる画期的な治療となりました。一方で、免疫チェックポイント阻害剤は全身の臓器に対して免疫関連有害事象（irAE）を引き起こします。大規模な臨床試験において、免疫チェックポイント阻害剤を受けた腎細胞がん患者の約90%がirAEを発症し、46%の患者が重症irAEを発症したことが報告されました。免疫チェックポイント阻害剤を受けた腎細胞がん患者で重症irAEの発症率が高いことが問題となっています。

irAEは免疫賦活に伴う非特異的な免疫反応です。その特性上、irAEが「いつ」、「どの」臓器で発生するかを予測することは困難であり、現在まで、irAEの発症を予測・予防する方法は確立されていません。irAEの重症化を防ぐためには、患者自身がirAEの多種多様な症状をセルフモニタリングし、症状を医療者に申告する必要があります。そして、重症irAEを発症した場合は、治療効果が得られていたとしても治療を中止し免疫抑制剤を投与するしか方法がありません。重症irAEが発症することにより、患者の生存期間へ悪影響を及ぼす可能性があります。そのため、重症irAEの発症率が高い腎細胞がんでは、好酸球が重症irAEの発症を予測するためのバイオマーカーを確立する必要があります。そこで本研究では、好酸球が重症irAEの発症を予測するバイオマーカーとなるか検討しました。

【研究の成果】

研究グループは、161名の免疫チェックポイント阻害剤を受けた腎細胞がん患者をirAEの重症度に基づいて、①irAEを発症しなかったグループ（非irAEグループ：54名）②軽症irAEを発症したグループ（軽症irAEグループ：48名）③重症irAEを発症したグループ（重症irAEグループ：59名）の3つのグループに分けました。

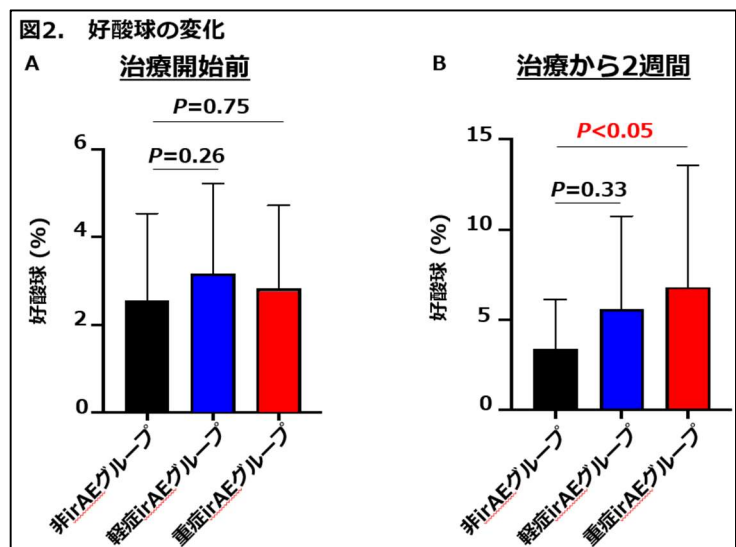
まず初めに、3つのグループの生存期間を調べました。その結果、非irAEグループ（黒線）は、軽症irAEグループ（青線）



と重症irAEグループ（赤線）に比べ最も生存期間が短いことがわかりました（図1）。さらに、重症irAEグループ（赤線）は軽症irAEグループ（青線）と比べ、生存期間が短くなる傾向にあることもわかりました（図1）。

次に、免疫チェックポイント阻害剤による治療開始前と治療から2週間経過した時点の好酸球の変動を調べました。その結果、治療開始前の好酸球は、非irAEグループ（黒）、軽症irAEグループ（青）と重症irAEグループ（赤）との間で変化はありませんでした（図2A）。免疫チェックポイント阻害剤による治療から2週間経過した時点の好酸球は、非irAEグループ（黒）と比べて重症irAEグループ（赤）で上昇していることがわかりました（図2B）。

最後に、重症irAEの発症に対する好酸球の最適なカットオフ値の算出を行いました。その結果、好酸球の最適なカットオフ値は3.0%でした。そして、多変量ロジスティック回帰分析では、免疫チェックポイント阻害剤による治療から2週間後に好酸球が3.0%を超えて上昇した腎細胞がん患者において、重症irAEの発症リスクが約6.0倍上昇することがわかりました。



本研究から、免疫チェックポイント阻害剤を受けた腎細胞がん患者において好酸球の増加が、重症irAEの発症を予測するバイオマーカーとなる可能性を初めて見出すことができました。本研究成果は、生存期間に負の影響を与える重症irAEの発症を早期に発見し安全に免疫チェックポイント阻害剤を継続するために、好酸球の変動をモニタリングすることの重要性について新たな根拠を提供します。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

近年、免疫チェックポイント阻害剤が保険適応となるがん種は拡大し続けており、多くの診療科で治療を行っています。そのため本研究の成果は、多くの診療科や臨床現場に応用できる可能性を秘めています。

現在までに、好酸球がどのようにirAE発症に関与しているか詳細なメカニズムはわかっていません。そのため、研究グループはirAE発症メカニズムの解明を目指した基礎研究を行っています。最終的には、好酸球を標的としたirAE発症を予防する新規治療薬の創出を目指しています。

【用語解説】

*¹免疫チェックポイント阻害剤：がん細胞が免疫細胞の攻撃を逃れる「ブレーキ」を解除して、免疫細胞によるがん細胞の攻撃を回復させる治療薬です。

*²好酸球：白血球の一種で、免疫系の細胞として異物から身体を守る役割を担っています。アレルギー反応や喘息、寄生虫感染などの際に増加し、炎症の制御にも関与しています。

【論文タイトル】

Eosinophil is a predictor of severe immune-related adverse events induced by ipilimumab plus nivolumab therapy in patients with renal cell carcinoma: a retrospective multicenter cohort study

【著者】

田崎 慶彦¹, 濱本 周造^{2*} (Corresponding author), 山下 真平³, 古川 順也⁴, 藤田 和利⁵, 富田 諒太郎⁴, 三宅 牧人⁶, 伊藤 哲之⁷, 岩本 秀人⁸, 三村 佳久¹, 杉山 洋介¹, 海野 怜², 岡田 淳志², 安井 孝周², 日比 陽子¹

所属

¹名古屋市立大学大学院 医学研究科 臨床薬理学分野

²名古屋市立大学大学院 医学研究科 腎・泌尿器科学分野

³和歌山県立医科大学 医学部 泌尿器科

⁴徳島大学大学院 医歯薬学研究部 泌尿器科学分野

⁵近畿大学 医学部 泌尿器科学

⁶奈良県立医科大学 医学部 泌尿器科

⁷日本赤十字社 和歌山医療センター 泌尿器科

⁸鳥取大学医学部 器官制御外科学講座 腎泌尿器学分野

【掲載学術誌】

学術誌名 Frontiers in Immunology

DOI 番号 : 10.3389/fimmu.2024.1483956

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 大学院医学研究科 准教授 瀧本 周造
住所 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 病院管理部経営課
愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-858-7116 FAX : 052-858-7537
E-mail : hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合は、下記の問い合わせ先までご連絡ください。

【共同研究に関する企業様からの問い合わせ】

名古屋市立大学 産学官共創イノベーションセンター
(本部棟 2 階 教育研究部研究推進課課内)
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-853-8309 FAX : 052-841-0261
E-mail : ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp