

免疫チェックポイント阻害薬の治療効果・副作用予測因子の同定

九州大学病院 呼吸器科

九州大学大学院 医学研究院附属 胸部疾患研究施設

助教 柳原 豊史

(共同研究者)

九州大学大学院 医学研究院附属 胸部疾患研究施設 助教 田中 謙太郎

はじめに

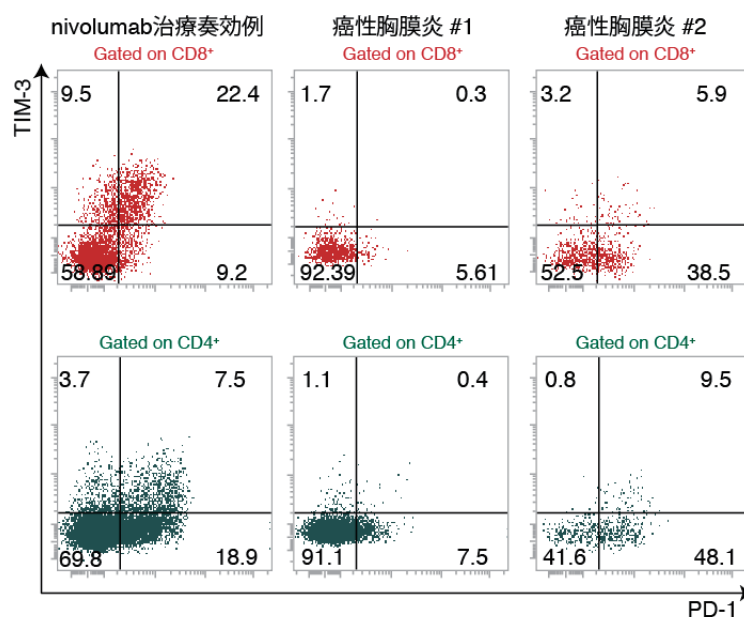
腫瘍領域では、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が一躍脚光を浴びている。その中の1つ、抗PD-1抗体であるニボルマブは現在、悪性黒色腫、非小細胞肺癌に承認されており、今後その他の癌腫にも順次適応されることが予想される。高い治療効果の反面、非常に高額な薬剤費がかかること、そして現段階においては投与前の治療効果予測が十分に出来ておらず、治療効果予測は喫緊かつ重要な課題である。また、ニボルマブ投与によって様々な免疫関連有害事象を起こすことが知られつつある。少なくとも2.3%が薬剤性肺障害を発症していることが報告されており、その大半は重篤であることから、副作用予測因子の同定も重要な課題と考えられる。免疫チェックポイント阻害剤による薬剤性肺障害は腫瘍特異的リンパ球による免疫反応が原因の一つと推測されているが、気管支肺胞洗浄液中のリンパ球を詳細に解析した前向きな研究は存在しない。

そこで、気管支肺胞洗浄液中の免疫細胞について詳細なフローサイトメトリー解析をできるように条件を設定し、免疫チェックポイント阻害剤による薬剤性肺障害の気管支肺胞洗浄液中のフローサイトメトリー解析を行い、他薬剤肺障害と比較する計画を立てた。

結 果

気管支肺胞洗浄液を含めた体腔液中の免疫細胞についてのフローサイトメトリーの条件設定を行った。リンパ球分画（T細胞、B細胞、NK細胞）、肺胞マクロファージ、好中球、好酸球などの細胞分画をフローサイトメトリーで同定する条件設定を完了した。また、とりわけリンパ球の免疫チェックポイント分子発現に着目し、解析を開始した。

直近では、腎がんの胸壁転移患者へnivolumab投与後に高度胸水貯留を認め、その後著明な腫瘍縮小効果を認めた症例の胸水中免疫細胞のフローサイトメトリー解析を行ったところ、通常の癌性胸膜炎と異なり、腫瘍浸潤T細胞の免疫学的特徴と報告されているPD-1⁺TIM-3⁺CD8⁺T細胞⁽¹⁾が出現しており（図参照）、臨床経過と合わせて腫瘍浸潤T細胞が存在することを世界で初めて捉えたものとして報告し、Annals of Oncologyに掲載された⁽²⁾。



考 察

以上の結果より、気管支肺胞洗浄液を含めた体腔液中の免疫細胞をフローサイトメトリー解析することで、免疫チェックポイント阻害薬による臓器障害の発症機序を解明できる可能性を見出した。現在引き続き、免疫チェックポイント阻害薬による肺臓炎と他薬剤肺障害の症例解析を行っており、論文投稿予定である。

要 約

私たちは気管支肺胞洗浄液を含めた体腔液中の免疫細胞をフローサイトメトリー解析することで、免疫チェックポイント阻害薬による臓器障害の発症機序を解明できる可能性を見出した。今後は解析症例数を増やすことで更なる機序解明に繋げることができるものと考えている。

最後になりましたが、本研究課題にご助成いただきましたこと、心より深く御礼申し上げます。

文 献

1. Ohue Y, Kurose K, Nozawa R et al. Survival of Lung Adenocarcinoma Patients Predicted from Expression of PD-L1, Galectin-9, and XAGE1 (GAGED2a) on Tumor Cells and Tumor-Infiltrating T Cells. *Cancer Immunol. Res.* 2016; 4: 1049–1060.
2. Yanagihara T, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte-mediated pleuritis followed by marked shrinkage of metastatic kidney cancer of the chest wall during nivolumab treatment. *Ann Oncol.* 2017. [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/annonc/mdx214