

# **腎細胞がんに対する複合免疫療法における腫瘍組織浸潤好酸球に着目した免疫関連有害事象マーカーの確立**

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野  
准教授 瀧本 周造

(共同研究者)

名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床薬剤学分野 研究員 田崎 慶彦

## **はじめに**

腎がんに対する免疫複合治療 (ICI) は、生命予後を改善させる画期的な治療となっている。しかし、腎がん患者の約90%が免疫関連有害事象 (irAE) を発症し、46%の患者が重症かつ致死的なirAEを発症したことが報告された。私たちは、irAEの発症は、治療の奏効率と関連することが報告した<sup>(1)</sup>。このことから、「主作用である抗腫瘍効果を低下させず、irAE発症を予防する新規治療薬を創出する」ことが重要であると考えた。

そこで、以下3つの研究から複合免疫療法における免疫関連有害事象マーカーとしての末梢血中、組織浸潤性好酸球の重要性について調べた。

**【研究①】リアルワールドデータによる腎がん免疫複合治療の効果と免疫関連有害事象の解析**

**【研究②】免疫複合治療における免疫関連有害事象におけるバイオマーカーの探索**

**【研究③】腎がんに対する免疫治療における好酸球数と抗腫瘍効果との関連解析**

## **結 果**

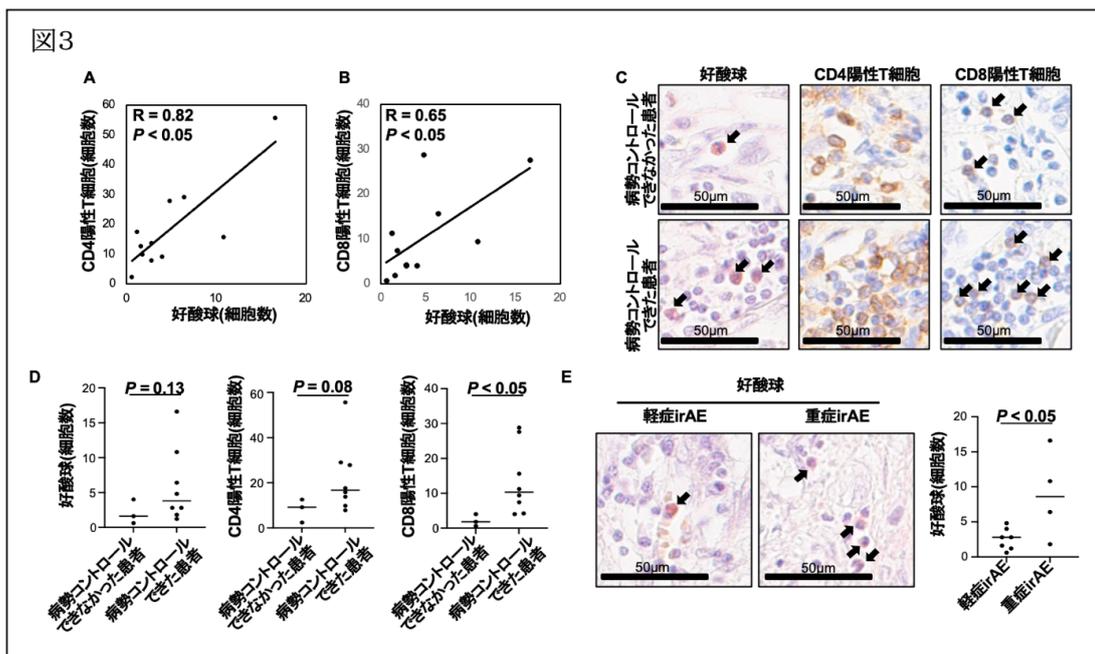
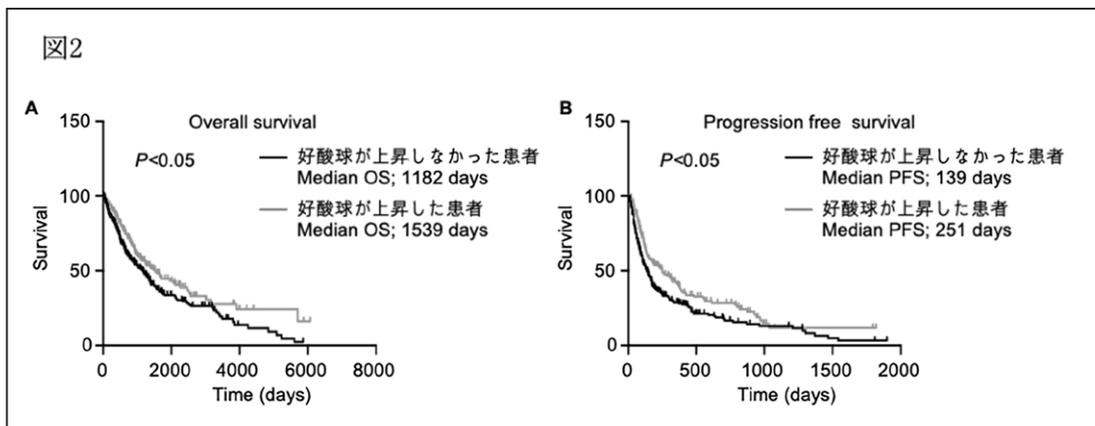
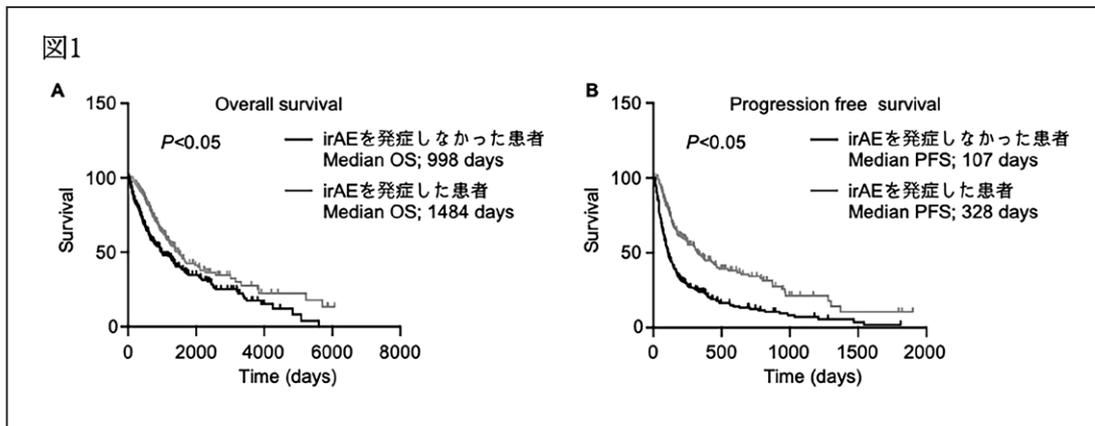
**【研究①】リアルワールドデータによる腎がん免疫複合治療の効果と免疫関連有害事象の解析**

腎がん治療は免疫複合治療 (ICI) の登場とともに、大きく変化してきた。私たちは、海外の治験結果よりもリアルワールドデータの解析が必要と考え、多施設共同研究で症例を蓄積し、その結果を報告した<sup>(2, 4-7, 9)</sup>。その過程で、治療前のヘモグロビン値や好中球数が共に異常であることが、複合免疫療法の効果不良因子であることを発見した<sup>(8)</sup>。さらに、ICI療法を受けた腎がん患者において、免疫関連有害事象 (irAE) を発症した患者の生存期間は、irAEを発症しなかった患者より延長していることを明らかにした (図1)<sup>(1)</sup>。

**【研究②】免疫複合治療における免疫関連有害事象におけるバイオマーカーの探索**

irAEは免疫賦活に伴う非特異的な免疫反応である。そのため「いつ」「どの」臓器でirAEが起こるかを予測することは難しく、これまでirAEの予防法は確立されていない。私たちはICI療法を受けた腎がん患者のデータを経時的に調べ、末梢血の好酸球の増加が生存期間

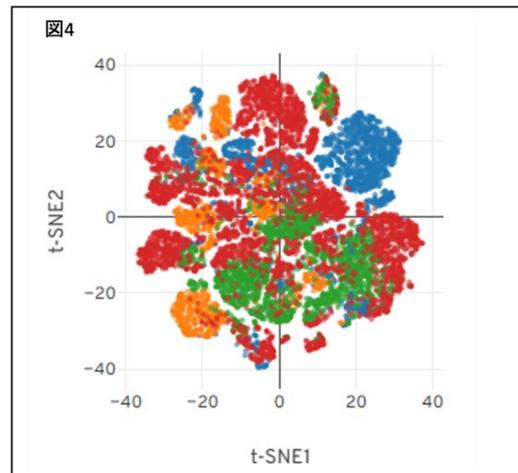
の改善とirAE発症リスクを増加させることを世界に先駆けて明らかにした(図2)<sup>(1)</sup>。さらに、末梢血の好酸球の増加とirAE発症リスク増加の正の相関は、多様ながん種に共通する現象であることも見出した<sup>(3)</sup>。



### 【研究③】腎がんに対する免疫治療における好酸球数と抗腫瘍効果との関連解析(右図)

これまでの研究成果を発展させ、現在ICI療法の治療前に採取した腫瘍組織を用いて、好酸球染色ならびに免疫染色により、腫瘍組織へ浸潤している好酸球とCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の定量を行った。その結果、腫瘍組織に浸潤している好酸球とCD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞の間に有意な正の相関関係があることが明らかとなった(図3A、B)。また、ICI治療の効果を認める患者は、治療効果の乏しい患者と比べて、腫瘍組織に浸潤している好酸球とCD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞高い傾向にあった(図3C、D)。さらに、重症irAEを経験した患者において、腫瘍組織に浸潤している好酸球は、軽症irAEを経験した患者と比較して有意に増加していた(図3E)。

さらに、Ipi+nivo療法の高い効果が得られた患者の治療前後の腫瘍組織を用いてシングルセルトランスクリプトーム解析を行った(図4)。現在、治療前後の免疫細胞の遺伝子発現の違いを導き出し、治療効果に関わる遺伝子経路や腫瘍免疫応答について検討している。



## 考 察

これまでの結果から、病勢コントロールができた患者や重症irAEを経験した患者では、末梢血や腫瘍組織に浸潤している好酸球が増加していることが明らかとなった。次のステップとして、サイトカイン(IL-5, IL-33)の発現量と免疫細胞の活性(IFN- $\gamma$ , Eosinophil Major Basic Protein)の検討、免疫寛容に関わる膜タンパク質(LAG-3, TIGIT, IDO1)の検討、irAE発症組織における好酸球と免疫細胞の定量を検討する予定である。この実験を行うことにより、irAEの有無と腫瘍やirAEを発症した正常組織に浸潤している好酸球と腫瘍免疫細胞数に相関があるか否か検討できる。さらに、好酸球の産生・誘導に関わるサイトカイン(IL-5, IL-33)の発現を検討することで、好酸球と腫瘍免疫細胞の相互作用を確認することが可能となる。

また、現在Ipi+nivo療法の高い効果が得られた患者の治療前後の腫瘍組織を用いてシングルセルトランスクリプトーム解析を行なっている。今後、治療前後の免疫細胞の遺伝子発現の違いを導き出し、治療効果に関わる遺伝子経路や腫瘍免疫応答について解析していく。

## 要 約

本研究では、腎がんに対する免疫複合治療(ICI)において、治療効果と免疫関連有害事象

(irAE)の双方に關与する因子の解明を目的に、リアルワールドデータ解析、末梢血バイオマーカー解析、ならびに腫瘍組織を用いた免疫学的解析を行った。リアルワールドデータの解析から、irAEを発症した患者では生存期間が有意に延長しており、irAE発症が治療奏功と關連することを明らかにした。さらに、末梢血好酸球数の増加が生存期間の延長およびirAE発症リスクの上昇と正の相関を示すことを見出し、好酸球が免疫治療における重要なバイオマーカーとなり得る可能性を示した。加えて、治療前腫瘍組織を用いた解析により、腫瘍組織に浸潤する好酸球はCD4陽性およびCD8陽性T細胞と有意な正の相関を示し、免疫治療の高い治療効果および重症irAEと關連することが示された。これらの結果から、好酸球は腫瘍免疫応答の活性化とirAE発症の双方に關与する可能性が強く示唆された。本研究成果は、主作用である抗腫瘍効果を維持しつつirAEを制御する新規治療戦略の創出に向けた基盤となるものであり、今後はシングルセルトランスクリプトーム解析やサイトカイン・免疫チェックポイント分子の検討を通じて、好酸球を介した腫瘍免疫応答およびirAE発症機構のさらなる解明を進める予定である。

## 文 献

1. Tasaki Y, **Hamamoto S (Corresponding)**, Yamashita S, Furukawa J, Fujita K, Tomida R, Miyake M, Ito N, Iwamoto H, Mimura Y, Sugiyama Y, Unno R, Okada A, Yasui T, Furukawa-Hibi Y. 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. *Front Immunol*, 15:1483956, 2025
2. Ikoma H, **Hamamoto S (Corresponding)**, Tasaki Y, Tomita M, Sakata T, Suzuki H, Noda Y, Usami M, Tsubouchi Y, Mimura Y, Morikawa T, Nagai T, Unno R, Etani T, Naiki T, Sugiyama Y, Yasui T. Real-world outcomes of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in older adult patients with metastatic renal cell carcinoma: a multi-center, retrospective analysis. *Front Immunol*, 16:1668406, 2025
3. Tasaki Y, Naiki T, Mimura Y, Sugiyama Y, Tomita M, Morikawa T, Nagai T, Unno R, Etani T, **Hamamoto S**, Umemoto Y, Yasui T, Furukawa-Hibi Y. A high eosinophil proportion increases the risk of skin-related adverse events induced by apalutamide in patients with prostate cancer. *Front Immunol*, 6:1681734, 2025
4. Yamashita S, **Hamamoto S**, Furukawa J, Fujita K, Takahashi M, Miyake M, Ito N, Iwamoto H, Kohjimoto Y, Hara I. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients 75 Years and Older: Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)*, 17: 474, 2025
5. Nishimoto K, Kimura G, Sazuka T, **Hamamoto S**, Nozawa M, Numakura K, Mizokami A, Kondo T, Naito S, Abe T, Ohba K, Nagata M, Onodera S, Ito H, Uemura H. The Effectiveness and Safety Profile of Nivolumab-Plus-Ipilimumab in Previously Untreated Japanese Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (J-ENCORE Study). *Int J Urol*, 32:961-972. 2025
6. Sazuka T, Tatsugami K, Shirotake S, **Hamamoto S**, Nozawa M, Numakura K, Mizokami A, Kondo T, Naito S, Abe T, Ohba K, Kimura G, Onodera S, Yamaguchi K, Uemura H. Outcomes of Nivolumab-Plus-

Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Second Interim Analysis of the J-ENCORE Study. *Int J Urol*. Online ahead of print, 2025

7. Yamashita S, **Hamamoto S**, Furukawa J, Fujita K, Takahashi M, Miyake M, Ito N, Iwamoto H, Kohjimoto Y, Hara I. Prognostic impact of FAN score in patients receiving nivolumab plus ipilimumab for metastatic renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 14:12398, 2024.
8. **Hamamoto S (Corresponding)**, Tasaki Y, Yamashita S, Furukawa J, Fujita K, Tomida R, Miyake M, Ito N, Iwamoto H, Sugiyama Y, Taguchi K, Yasui T. External validation of hemoglobin and neutrophil levels as predictors of the effectiveness of ipilimumab plus nivolumab for treating renal cell carcinoma. *Front Oncol*. 14:1400041, 2024.
9. **Hamamoto S (Corresponding)**, Tasaki Y, Morikawa T, Naiki T, Etani T, Taguchi K, Iwatsuki S, Unno R, Takeda T, Nagai T, Kawase K, Mimura Y, Sugiyama Y, Okada A, Furukawa-Hibi Y, Yasui T. Efficacy and Safety of Immuno-Oncology Plus Tyrosine Kinase Inhibitors as Late-Line Combination Therapy for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Med*. 13:3365, 2024