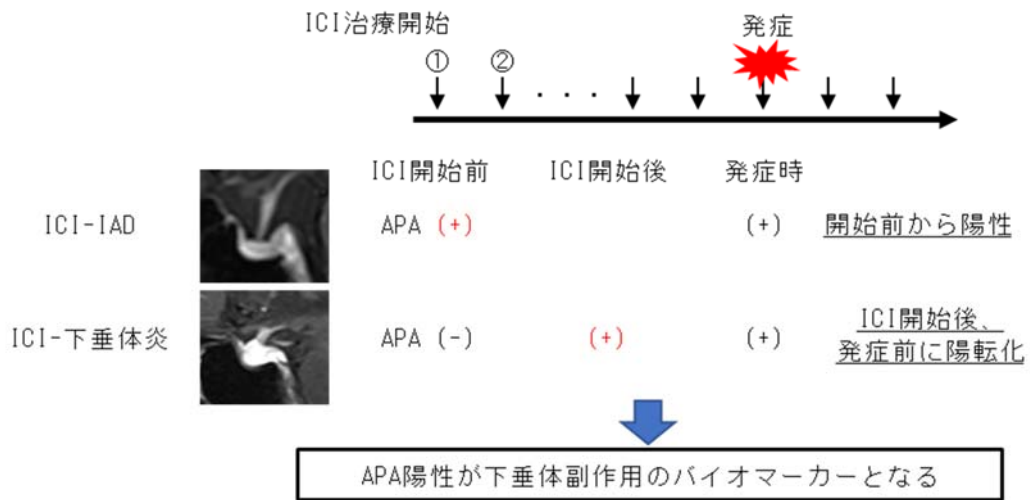


血中抗下垂体抗体（APA）は免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による下垂体副作用の発症を事前に予測する



## がん免疫治療薬により発症する下垂体副作用の事前予測が可能に

名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科の小林 朋子 病院助教、岩間 信太郎 講師、同大医学系研究科糖尿病・内分泌内科学の有馬 寛 教授らの研究グループは、がん免疫治療薬の免疫チェックポイント阻害薬<sup>\*1</sup>による下垂体<sup>\*2</sup>副作用の発症を予測する指標を明らかにしました。

免疫チェックポイント阻害薬は、がんに対する免疫力を高めることで抗がん作用を発揮する新しい薬で、種々の進行悪性腫瘍において効果が示されています。日本では悪性黒色腫<sup>\*3</sup>、肺癌、腎癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、尿路上皮癌、乳癌等で近年保険が適用され、使用が拡大していますが、一方で薬剤による免疫反応の活性化が自己の臓器で発生することにより生じる副作用が問題となっています。このうち下垂体の副作用（下垂体機能低下症）は重篤で死亡例も報告されています。我々は先行研究において、下垂体副作用は ACTH 単独欠損症（IAD）<sup>\*4</sup>と下垂体炎<sup>\*5</sup>の二つの臨床的特徴を呈することを報告しました。

本研究では、免疫チェックポイント阻害薬による下垂体副作用の発症を予測する指標を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で2015年11月以降に免疫チェックポイント阻害薬を使用した患者のうち下垂体副作用を発症した22例と発症しなかった40例を対象として、抗下垂体抗体<sup>\*6</sup>とヒト白血球抗原（HLA）を解析しました。その結果、治療前の抗下垂体抗体保有率はIADで有意に高い（64.7%）こと、下垂体炎では治療前の抗下垂体抗体は陰性で、薬剤投与後に陽転化する（80.0%）ことが明らかとなりました。また、HLA解析の結果、IADではHLA-Cw12、-DR15、-DQ7、-DPw9型が、下垂体炎ではHLA-Cw12、-DR15型が発症しなかった症例に比して高頻度で認められました。

この結果から、抗下垂体抗体及びHLAは、下垂体副作用の高リスク者を判別する指標となる可能性が示唆されました。本結果は、現在急速に拡大している免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメントにおいて極めて重要と考えられます。

本研究成果は、英国BMJより発行されている科学誌『Journal for ImmunoTherapy of Cancer』に掲載されました。（2021年5月19日付の電子版）

## ポイント

- 近年、がん免疫治療薬として免疫チェックポイント阻害薬が悪性腫瘍の治療に広く使用されているが、種々の副作用があり治療を行う際の問題となっている。
- この内、下垂体の副作用（下垂体機能低下症）は重篤で死亡例も報告されているが、その発症を予測することはできなかった。我々は今回この指標として血中抗下垂体抗体と HLA を検討した。
- 名古屋大学医学部附属病院では免疫チェックポイント阻害薬が投与されるすべての患者を登録し、調査研究を行っている。先行研究において、下垂体の副作用は ACTH 単独欠損症（IAD）と下垂体炎の二つの臨床的特徴を呈することを報告した。
- 治療開始前の抗下垂体抗体保有率は IAD 発症者で有意に高い（64.7%）こと、下垂体炎発症者では治療前の抗下垂体抗体は陰性だが、薬剤投与後に陽転化する（80.0%）ことが明らかとなった。
- IAD では HLA-Cw12、-DR15、-DQ7、-DPw9 が、下垂体炎では HLA-Cw12、-DR15 が高頻度で認められた。
- 免疫チェックポイント阻害薬で治療される患者の血液を用いて抗下垂体抗体及び HLA を評価することで、重篤な副作用である下垂体機能低下症の発症を事前に予測できる可能性がある。

## 1. 背景

免疫チェックポイント阻害薬は、がんに対する免疫反応を高めることで抗がん作用を示すがん免疫治療薬です。日本では悪性黒色腫、肺癌、腎癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、尿路上皮癌、乳癌等で近年保険が適用され、使用が拡大しています。一方、免疫反応の活性化が自己の臓器で発生した際の副作用(irAEs<sup>※7</sup>)が問題となっています。irAEs は肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で認められます。この内、下垂体の副作用（下垂体機能低下症）は重篤で死亡例も報告されています。我々は免疫チェックポイント阻害薬による下垂体副作用の特徴及び生命予後を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で 2015 年 11 月 2 日以降に免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫及び非小細胞肺癌<sup>※8</sup>患者を対象とした研究を行い、下垂体の副作用は ACTH 単独欠損症（IAD）と下垂体炎の二つの臨床的特徴を呈する（表 1）こと、適切に診断し治療すれば全生存率が延長することを報告しました。しかしながら、この下垂体副作用の発症を予測する指標は未だ明らかではありません。我々は今回、この指標を同定するために、下垂体副作用を発症した 22 例と発症しなかった 40 例の血中抗下垂体抗体と HLA を解析しました。

## 2. 研究成果

対象は免疫チェックポイント阻害薬により治療を受けた患者のうち、下垂体副作用を発症した 22 例（IAD 17 例、下垂体炎 5 例）及び発症しなかった 40 例です。治療前の抗下垂体抗体陽性率は IAD で 17 例中 11 例（64.7%）と、発症しなかった 40 例中 1 例（2.5%）と比し有意に高く、下垂体炎では治療前の抗下垂体抗体は全例で陰性でした。一方、発症時の抗下垂体抗体は IAD 17 例中 15 例（88.2%）で、下垂体炎 5 例中 4 例（80.0%）で陽性でした。下垂体炎のうち発症の 2-

3週間前の血液検体が得られた4例のうち3例（75.0%）において、下垂体炎発症前に抗下垂体抗体が陽転化していることが明らかとなりました（図1）。この62例においてHLA解析を行ったところ、IADではHLA-Cw12、-DR15、-DQ7、-DPw9型の、下垂体炎ではHLA-Cw12、-DR15型の保有率が、発症しなかった症例に比し有意に高頻度で認められました。

この結果から、抗下垂体抗体及びHLAは下垂体副作用の高リスク者を判別する指標となる可能性が示唆されました。本結果は、現在急速に拡大している免疫チェックポイント阻害薬の副作用マネジメントにおいて極めて重要と考えられます。

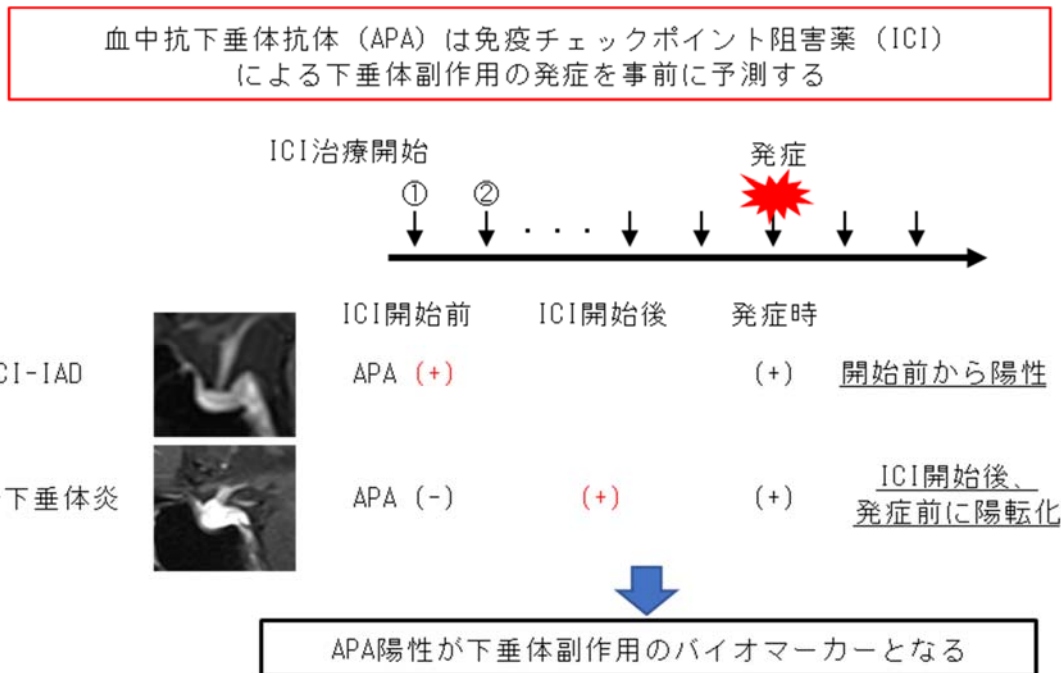
### 3. 今後の展開

下垂体副作用はACTH分泌低下症が必発であるため、対処が遅れれば致命的となり得る重篤な有害事象であり、免疫チェックポイント阻害薬使用時にはその病態や対処法を十分理解し、早期に診断することが重要です。本研究では、抗下垂体抗体及びHLAが下垂体副作用を予測する指標となる可能性が示唆されました。今後、抗下垂体抗体が認識している自己抗原を同定することにより、抗下垂体抗体を定量的に測定可能なELISA<sup>※9</sup>などが開発できれば、実臨床において広く抗下垂体抗体を測定することができます。さらに、抗下垂体抗体とHLAを組み合わせることで、下垂体副作用の発症を治療前から予測するシステムを構築することで、免疫チェックポイント阻害薬の安全使用法の確立に寄与できると考えています。

表1. 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による下垂体副作用には二つの病型がある

病型	ACTH 単独欠損症 (ICI-IAD)	下垂体炎 (ICI-下垂体炎)
原因薬剤	主に抗 PD-1 抗体 <sup>※10</sup>	抗 CTLA-4 抗体 <sup>※11</sup>
障害ホルモン	ACTH のみ	ACTH を含む複数
下垂体腫大	なし	あり

図 1



#### 4. 用語説明

※1 免疫チェックポイント阻害薬・・・免疫反応の活性化を介してがんに対する効果を示す、新しいがん免疫治療薬の一つ。

※2 下垂体・・・頭蓋骨の中で脳の下にぶら下がるように存在し、ホルモンを産生する小さな内分泌器官で、体内の様々なホルモンの分泌を調節している。前葉と後葉の2つの部分からなり、前葉は副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を含む6種類のホルモン、後葉は2種類のホルモンを分泌する。下垂体ホルモン分泌が障害されると、結果的に副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、性ホルモンなどの分泌にも異常が生じ、ホルモンの種類により多彩な症状が現れる。

※3 悪性黒色腫・・・皮膚がんの1つ。メラノーマとも呼ばれる。皮膚の色に関連するメラニン色素を産生する皮膚の細胞が悪性化したもの。

※4 ACTH 単独欠損症 (IAD)・・・下垂体前葉から分泌されるホルモンのうち、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌のみが低下するもの。ACTH は生存に不可欠なコルチゾールというホルモンの分泌を刺激する。画像上、ほとんどの場合下垂体に異常は認められない。

※5 下垂体炎・・・下垂体の炎症性疾患。下垂体前葉から分泌されるホルモンが複数低下し、下垂体の腫大が認められる。

※6 抗下垂体抗体・・・下垂体細胞に対する自己抗体で、下垂体における自己免疫応答のマーカーとなる。下垂体炎などの自己免疫性下垂体疾患では高率に認められることが報告されている。

※7 irAEs・・・免疫チェックポイント阻害薬によって発生する副作用の総称。免疫チェックポイント阻害薬では、自己免疫反応による臓器障害が肺、消化管、皮膚、神経・筋、内分泌器官など全身の様々な部位で報告されており、死亡に至る重篤な症例も報告されている。

※8 非小細胞肺癌・・・肺癌細胞の組織型により分類した場合、非小細胞肺癌とは小細胞肺癌ではない肺癌のことで、扁平上皮癌や腺癌がふくまれる。

※9 ELISA・・・試料中に含まれる目的の抗原あるいは抗体を、特異抗体あるいは抗原で補足するとともに、酵素反応を利用して検出し定量する方法。「enzyme-linked immunosorbent assay」の略。

※10 抗 PD-1 抗体・・・免疫チェックポイント阻害薬の1つ。Programmed cell death 1(PD-1)に対する抗体。

※11 抗 CTLA-4 抗体・・・免疫チェックポイント阻害薬の1つ。細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する抗体。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Journal for ImmunoTherapy of Cancer

論文タイトル : Anti-pituitary antibodies and susceptible human leukocyte antigen alleles as predictive biomarkers for pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors

著者 : Tomoko Kobayashi<sup>1</sup>, Shintaro Iwama<sup>\*1</sup>, Daisuke Sugiyama<sup>2</sup>, Yoshinori Yasuda<sup>1</sup>, Takayuki Okuji<sup>1</sup>, Masaaki Ito<sup>1</sup>, Sachiko Ito<sup>2</sup>, Mariko Sugiyama<sup>1</sup>, Takeshi Onoue<sup>1</sup>, Hiroshi Takagi<sup>1</sup>, Daisuke Hagiwara<sup>1</sup>, Yoshihiro Ito<sup>1</sup>, Hidetaka Suga<sup>1</sup>, Ryoichi Banno<sup>1,3</sup>, Hiroyoshi Nishikawa<sup>2,4</sup>, Hiroshi Arima<sup>\*1</sup>

\*corresponding author

所属 : <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

<sup>3</sup> Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan

<sup>4</sup> Division of Cancer Immunology, Research Institute/Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center, Tokyo 104-0045, Japan

DOI : <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002493>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Jou\\_Imm\\_Can\\_210520en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_Imm_Can_210520en.pdf)