

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害のバイオマーカー開発

名古屋大学医学部附属病院

糖尿病・内分泌内科 講師 岩間信太郎

1. 研究の背景・目的

免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）は種々の癌腫に対して有効性が示されているが、自己免疫機序の関与が示唆される免疫関連有害事象（irAE）の発生が問題となる。irAEは肺、皮膚、大腸、内分泌器官など全身の臓器で認められる。内分泌irAEは頻度が高く、下垂体機能低下症、副腎皮質機能低下症、甲状腺機能異常症、副甲状腺機能低下症、1型糖尿病などが報告されている¹。

ICIs治療前にirAEのリスクを評価できることは臨床的に極めて有用であり、これまでに我々は、治療前の甲状腺自己抗体陽性^{2,3}や甲状腺内部エコー不均一⁴が抗PD-1抗体による破壊性甲状腺炎の高リスクマーカーとなることを報告した。一方、下垂体機能障害において発症時に血清抗下垂体抗体が存在することを報告したが⁵、特定の自己抗原は明らかではない。我々の臨床研究より、下垂体機能障害には下垂体の腫大を伴い複数の下垂体前葉ホルモンの低下が認められる下垂体炎と下垂体の腫大がなく副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下症のみが認められるACTH単独欠損症の2つの病型があることが明らかとなった⁶。いずれの病型でもACTH分泌低下症が必発であり、副腎クリーゼを発症して重篤な転帰となる可能性があるため、そのリスクを事前に評価することは臨床において極めて重要である。さらに、これまでの検討から、ICIsによる生命予後は下垂体障害発症者において非発症者より有意に改善することが明らかになった⁶。したがって、ICIsによる下垂体機能障害を事前に予測するシステムを確立すれば、ハイリスクの患者は下垂体機能障害が見逃されることなく適切なホルモン補充療法を受けることが可能となり、ICIsの抗腫瘍効果による患者の生命予後のさらなる改善に寄与できる。

本研究の目的は、ICIsの一つであるイピリムマブによる下垂体炎に特異的な自己抗体をプロテインアレイ解析により同定することである。

2. 研究の対象ならびに方法

抗CTLA-4抗体のイピリムマブによる下垂体炎（Ipi-H）発症者3例および非発症者2例の治療開始前血清を用い、プロテインアレイ解析を施行して疾患特異的な候補自己抗原を抽出した。次に、抽出した自己抗原についてIpi-H 6例、イピリムマブによるACTH単独欠損症（Ipi-IAD）7例、下垂体障害以外のirAE発症者（Ipi-other irAE）8例、irAE非発症者（Ipi-no irAE）6例の治療開始前血清を用い、ELISAで抗体価を定量評価して疾患特異性を解析した。

3. 研究結果

（1）プロテインアレイによる自己抗原候補の抽出

Ipi-H 3例およびIpi-no irAE 2例の治療開始前血清を用いてプロテインアレイ解析を施行した結果、Ipi-H群で高抗体価を示す8種の自己抗原候補を抽出した。

（2）ELISAによる検証

プロテインアレイ解析により抽出した8種について、リコンビナント蛋白を用いてELISAで検証を行った。Ipi-H 6例、Ipi-IAD 7例、Ipi-other irAE 8例、Ipi-no irAE 6例の治療開始前血清を用い、ELISAを施行した結果、8種中3種の抗体価はIpi-H群でIpi-no irAE群と比しそれぞれ有意に高値であった。そのうち2種の抗体価はIpi-H群でIpi-IAD群、Ipi-other irAE群と比しそれぞれ有意に高値であった。

4. 考察

同定した3種中2種の自己抗体価は、Ipi-Hにおいて他の群と比し有意に高値であったことから、Ipi-Hの発症を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。一方、残りの1種は、Ipi-no irAEと比しIpi-H、Ipi-IAD、Ipi-other irAEのいずれにおいても有意に抗体価が高値であったことから、イピリムマブによるirAEのバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

5. 文献

1. Arima, H., *et al.* Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocri J* **66**, 581-586 (2019).
2. Kobayashi, T., *et al.* Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop

- Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *J Endocr Soc* **2**, 241-251 (2018).
3. Kimbara, S., *et al.* Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci* **109**, 3583-3590 (2018).
 4. Okada, N., *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *Br J Cancer* **122**, 771-777 (2020).
 5. Iwama, S., *et al.* Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* **6**, 230ra245 (2014).
 6. Kobayashi, T., *et al.* Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer* **8**, e000779 (2020).

6. 発表

- 1) 奥地剛之、岩間信太郎、周鑫、伊藤雅晃、小林朋子、安田康紀、有馬寛
イピリムマブ誘発下垂体炎発症者で高抗体価を示す自己抗体の同定
第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月22日～24日 Web開催