

免疫チェックポイント阻害薬の副作用で生じる下垂体と甲状腺のホルモン異常が合併しやすいメカニズムを解明

【本研究のポイント】

- ・免疫チェックポイント阻害薬は様々ながんに対して有効である一方、ホルモン異常の副作用が課題となっている。そのため、名大病院では、約 10 年前から同薬を使用する全患者を対象に、ホルモン異常の副作用を解析する世界に類を見ない前向き研究を継続している。
- ・今回、この前向き研究により、下垂体と甲状腺のホルモン異常が同一患者に合併しやすいことを初めて明らかにし、さらにその仕組みとして患者が持つ免疫の型(HLA-DR15 関連ハプロタイプという遺伝的特徴)が関与することを解明した。
- ・本研究成果により、下垂体と甲状腺の副作用を発症しやすい患者を事前に把握し、安全に治療を進める個別化がん免疫療法の確立が期待される。

【研究概要】

名古屋大学医学部附属病院の小林朋子病院助教(筆頭著者)、岩間信太郎講師(責任著者)、同大学大学院医学系研究科の有馬寛教授(責任著者)らの研究グループは、同大学医学部附属病院で10年間継続している前向きコホート研究により、下垂体と甲状腺の副作用は合併しやすいこと、DR15 関連ハプロタイプという患者が持つ免疫の型が合併の有無に関与することを発見しました。本研究では 2015 年11月以降に同大学医学部附属病院で免疫チェックポイント阻害薬を使用した 1,014 例を対象にホルモンの副作用発症を解析し、下垂体副作用発症者では甲状腺副作用発症率が有意に高率で、両者を合併した患者では HLA-DRB1*15:01、下垂体副作用のみを発症した患者では HLA-DRB1*15:02 関連ハプロタイプの保有率が高いとわかりました。また、この結果は、名大病院関連施設を中心とした共同研究施設の症例における検証でも証明されました。本研究は、特定の irAE が合併しやすいこと及び合併と関連する HLA を特定した初めての研究で、irAE の合併メカニズムの解明に繋がる重要な知見です。下垂体と甲状腺の副作用はホルモン補充療法を必要とする状態で、治療されない場合は死に至る可能性もあります。本研究成果により両副作用が合併しやすい患者を事前に判別できれば、リスクに応じて安全にがん免疫治療を行う個別化医療の実現が期待されます。

本研究成果は、2026 年 2 月 4 日付(日本時間 2 月 5 日 0 時)米国癌学会(American Association for Cancer Research)より発行されている雑誌『Cancer Immunology Research』に掲載されます。

1. 背景

免疫チェックポイント阻害薬^{*1}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、がん免疫治療薬で、近年急速に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(irAE^{*2})が問題となっています。irAE は肺、消化管、皮膚、神経・筋など全身の様々な部位で認められ、内分泌器官というホルモンを分泌する臓器でも認められます。この内分泌器官の irAE としては下垂体、甲状腺、副腎、膵、副甲状腺の副作用がありますが、中でも頻度が高いのが下垂体 irAE と甲状腺 irAE です。しかしながら、両者が合併しやすいのかは明らかではありませんでした。

また、本研究チームは約 10 年前から同大学医学部附属病院で免疫チェックポイント阻害薬を使用する全患者を対象に、内分泌 irAE を解析する世界に類を見ない前向き研究を継続しています。

この研究成果として、これまでに下垂体 irAE と HLA*³-DR15*⁴という患者の免疫の型が関連することを報告しました。一方、甲状腺 irAE は DPB1*02:01 等の HLA との関連が報告されています。しかしながら irAE の合併と HLA との関連を検討した報告はこれまでにありませんでした。

そこで本研究は下垂体と甲状腺の irAE は合併しやすいのか、合併例は特定の HLA と関連するのかを明らかにすることを目的として行われました。

2. 研究成果

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治療を受けた 1,014 名を対象に、前向きに血中の下垂体ホルモンと甲状腺ホルモンを測定し、irAE の発現について解析しました。さらに下垂体 irAE、甲状腺 irAE を起こした患者では HLA を解析しました。その結果、68 名が下垂体 irAE を、128 名が甲状腺 irAE を発症しました。下垂体 irAE を発症した患者では、甲状腺 irAE の発症率が有意に高いことが分かりました(下垂体 irAE あり: 30.9%、なし:11.3%、 $p<0.001$)。この傾向は、がんの種類や使用した薬剤の違いを考慮しても一貫して認められました(表1)。

表1:下垂体 irAE 発症者と非発症者の臨床的特徴

下垂体irAE	Total (N = 1,014)		P value
	(+) (N = 68)	(-) (N = 946)	
性別, male/female, N	46/22	650/296	0.893
年齢, years	67 (59–73)	69 (58–74)	0.995
原疾患, N			
悪性黒色腫	23 (33.8%)	123 (13.0%)	<0.001
その他	45 (66.2%)	823 (87.0%)	
PD-1/CTLA-4-Ab併用療法, N	23 (33.8%)	73 (7.7%)	<0.001
投与前甲状腺自己抗体, N	16 (23.5%)	167 (17.7%)	0.252
甲状腺irAE, N	21 (30.9%)	107 (11.3%)	<0.001

背景因子で調整
(原疾患と併用療法使用)

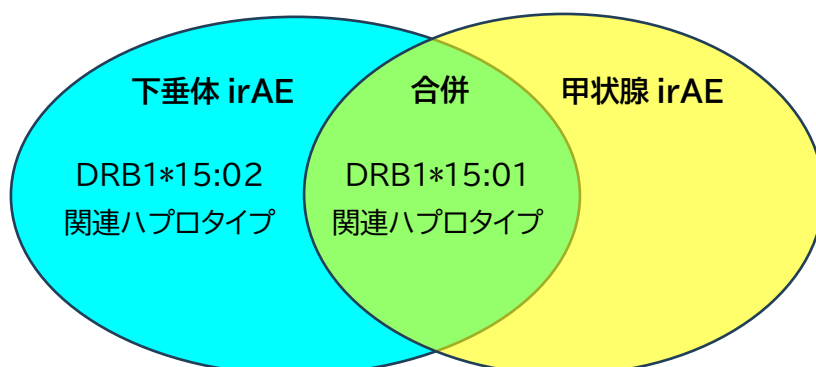


下垂体irAE (+) では甲状腺irAE発症率が高い
(Cochran-Mantel-Haenszel test, $P = 0.001$)

下垂体 irAE 発症者の HLA を解析して一般人口データベースと比較したところ、HLA-DR15 をコードする DRB1*15:01、DRB1*15:02及びこれらの関連ハプロタイプ *⁵が有意に高率に認められました。一方甲状腺 irAE 発症者では HLA-DRB1*15:01 関連ハプロタイプが有意に高率に認められました。下垂体 irAE 発症者のうち、甲状腺 irAE 合併の有無別に HLA を比較したところ、合併した患者では HLA-DRB1*15:01 関連ハプロタイプ (DRB1*15:01-DQB1*06:02-DPB1*02:01 等)が有意に高率に認められた一方で、下垂体 irAE のみを発症した患者では HLA-DRB1*15:02 関連ハプロタイプ (DRB1*15:02-DQB1*06:01-DPB1*09:01 等)が有意に高率であり、関連する HLA ハプロタイプが 甲状腺 irAE の 合併の有無によって異なることが明らかになりました(図1)。これらの結果は、名大病院関連施設を中心

とした共同研究施設の症例(92 名の下垂体 irAE 患者)における検証でも証明されました。

図1:下垂体 irAE 発症者のうち甲状腺 irAE 合併の有無で関連する HLA ハプロタイプが異なる



3. 今後の展開

本研究は下垂体 irAE と甲状腺 irAE が合併しやすいこと、及び合併例と関連する HLA を特定した初めての研究であり、特定の irAE の合併メカニズムの解明に繋がる重要な知見です。また、下垂体 irAE と甲状腺 irAE はホルモン補充療法を必要とする副作用で、治療されない場合は死に至る可能性もあり、その発症を予測することは臨床的に極めて重要です。本研究成果により両 irAE を合併しやすい患者を事前に判別することができれば、リスクに応じて安全にがん免疫治療を行う将来の個別化医療の実現が期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、科研費(課題番号:22K08648、21K16352、24KK0160、23K24386)、AMED(課題番号:JP24ym0126807)、成長科学協会 2024 年度 FGHR 臨床研究助成、東海国立大学機構 Center for Research, Education, and Development for Healthcare Life Design(C-REX)からの支援を受けて実施されました。

【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)irAE: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。
- *3)HLA:ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen)という個人が持つ免疫の型。細胞の表面に存在するタンパク質で免疫システムが「自己」と「非自己」を区別するための目印となるもの。
- *4)HLA-DR15:HLA-DRB1*15:01 や DRB1*15:02 などの遺伝子によりコードされる HLA 抗原の一種。
- *5)ハプロタイプ:6 番染色体上短腕上にある HLA-A、B、C、DRB1、DQB1、DPB1 など一連の HLA 遺伝子の組み合わせ。

【論文情報】

雑誌名: Cancer Immunology Research

論文タイトル: Concurrent Pituitary and Thyroid Immune-Related Adverse Events after Immune Checkpoint Inhibitors Associated with HLA-DR15-related Haplotypes

著者: Tomoko Kobayashi¹, Shintaro Iwama¹, Eri Sugiyama^{2,3}, Shohei Koyama^{2,4}, Tetsushi Izuchi¹, Koji Suzuki¹, Takanori Murase¹, Masahiko Ando⁵, Hidefumi Inaba⁶, Hiroki Izumi³, Koichi Goto³, Tomoko Handa¹, Takeshi Onoue¹, Takashi Miyata¹, Mariko Sugiyama¹, Daisuke Hagiwara¹, Hidetaka Suga¹, Ryoichi Banno⁷, Yoshiki Akatsuka⁸, Hiroyoshi Nishikawa^{8, 9, 10}, Hiroshi Arima¹, and the Nagoya University related Hospitals group

1 Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

2 Department of Immuno-genomic Medicine, Research Institute, National Cancer Center, Tokyo, /Chiba, Japan.

3 Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan

4 Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

5 Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan.

6 Department of Physiology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

7 Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Nagoya, Japan.

8 Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

9 Division of Cancer Immune Multicellular System Regulation, Center for Cancer Immunotherapy and Immunobiology (CCII), Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

10 Division of Cancer Immunology, Research Institute/Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center Japan, Tokyo/Chiba, Japan.

DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-25-0693](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-25-0693)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Can_260205en.pdf