

好酸球に着目した免疫チェックポイント阻害剤による 免疫関連有害事象(irAE)の発症機序解明と irAE を 予防する新規支持療法の開発

申請者： 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

共同研究者： 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

名古屋市立大学 大学院医学研究科
臨床薬剤学分野 准教授 堀田 祐志

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 杉山 洋介

1. 研究の背景・目的

1-1.腎細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害剤による治療の位置づけと問題点

免疫チェックポイント阻害剤(ICI)は、がんに対する治療戦略を劇的に変化させた。中でも、腎細胞がんは ICI の治療効果の恩恵を受けたがんの 1 つである。これまで有効な治療法が確立されていなかった腎細胞がんに対して、イピリムマブ+ニボルマブ併用療法(Ipi+nivo 療法)は生命予後を改善させる画期的な治療となった。一方で、Ipi+nivo 療法は全身の臓器に対して免疫関連有害事象(irAE)を引き起こす。臨床試験において、Ipi+nivo 療法を受けた腎細胞がん患者の約 90%が 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¹。特に Ipi+nivo 療法は、重症かつ致死的な irAE の発症率が ICI 単独療法と比べて高いことが問題となっており、その対応策の確立は喫緊の課題である。

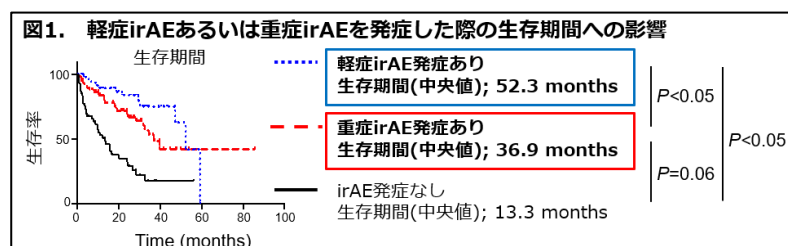
1-2.irAE に対する治療の現状

irAE は免疫賦活に伴う非特異的な免疫反応である。その特性上、irAE が「いつ」、「どの」臓器で発生するかを予測することは困難であり、現在まで、irAE 発症を予防する治療法は

確立されていない。重症かつ致死的な irAE 発症を防ぐためには、患者自身が irAE の多種多様な症状をセルフモニタリングし、症状を医療者に申告する必要がある。そして、irAE 発症後は、治療効果が得られていたとしても、ICI 治療を中止し免疫抑制剤を投与するしか治療法がない。そのため、irAE の発症を予防するプレメディケーションの発展が必要であり、特に、重症かつ致死的な irAE の発症率が高い Ipi+nivo 療法を受ける腎細胞がんで求められている。

1-3.重症の irAE 発症と生存期間の関連

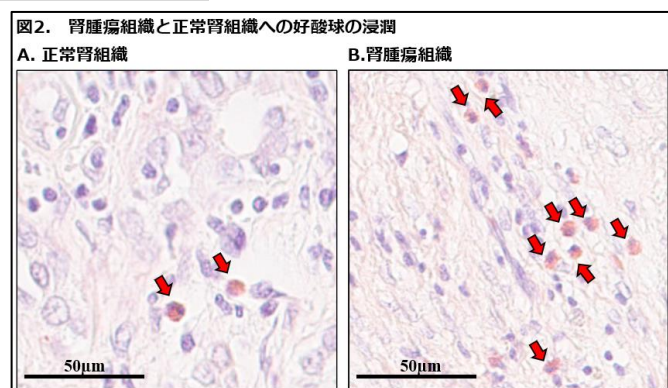
なぜ、irAE 発症を予防するプレメディケーションが進展しないのか？その理由として、ICI 治療の免疫賦活作用により、「主作用である抗腫瘍効果」と「副作用である irAE」の相反する作用を引き起こすことが挙げられる。この作用により、irAE に対する治療により抗腫瘍効果が減弱させる可能性がある。多くの臨床試験で irAE 発症が生存期間の改善と関連があることが示されている中で、申請者も同様に、Ipi+nivo 療法を受けた腎細胞がん患者において、irAE 発症した患者の生存期間は irAE を発症しなかった患者より延長していることを明らかにした^{2,3}。一方、重症度に着目した場合、重症 irAE を発症した患者の生存期間は、軽症と比較して短縮する傾向にあり(図 1)、重症の irAE が発症することにより全身状態の悪化を引き起こし、患者の生命予後へ悪影響を及ぼしている可能性がある⁴。そのため、「主作用である抗腫瘍効果」を減弱させない 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。



「副作用である irAE」の相反する作用を引き起こすことが挙げられる。この作用により、irAE に対する治療により抗腫瘍効果が減弱させる可能性がある。多くの臨床試験で irAE 発症が生存期間の改善と関連があることが示されている中で、申請者も同様に、Ipi+nivo 療法を受けた腎細胞がん患者において、irAE 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^{2,3}。一方、重症度に着目した場合、重症 irAE を発症した患者の生存期間は、軽症と比較して短縮する傾向にあり(図 1)、重症の irAE が発症することにより全身状態の悪化を引き起こし、患者の生命予後へ悪影響を及ぼしている可能性がある⁴。そのため、「主作用である抗腫瘍効果」を減弱させない 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。

1-4.好酸球の増加は抗腫瘍効果と irAE 発症に関連する

これまで申請者は、Ipi+nivo 療法を受けた腎細胞がん患者において、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^{2,4}。そして、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を見出



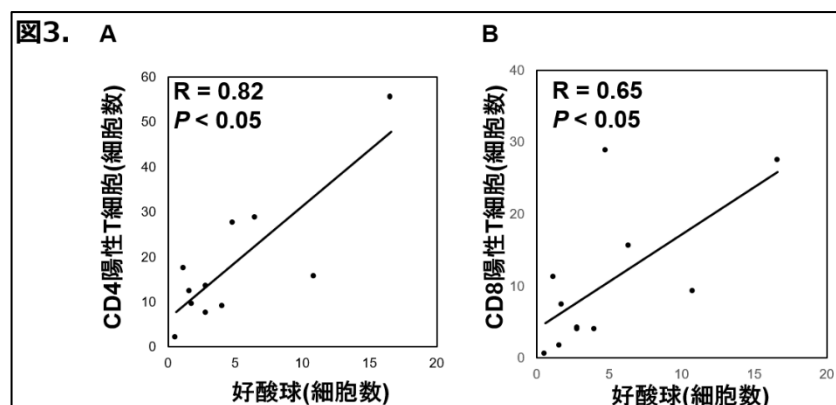
した³。さらに申請者は、通常では末梢血中にわずかしかな存在しない好酸球が、Ipi+nivo 療法を受けた腎細胞がん患者の正常腎組織や腎腫瘍組織に浸潤していることを発見した(図2)。しかし、腎細胞がん組織に浸潤している好酸球が Ipi+nivo 療法の有効性と irAE 発症に与える影響は明らかにされていない。そこで本研究では、腎細胞がん組織に浸潤している好酸球が Ipi+nivo 療法で治療された腎細胞がん患者の有効性と irAE 発症に関連しているかどうか検討した。

2. 研究の対象ならびに方法

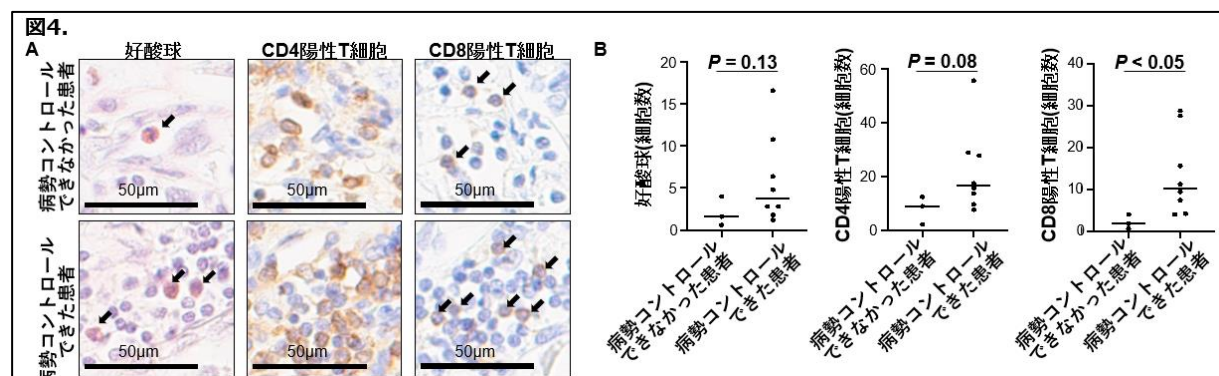
Ipi+nivo 療法前に 11 人の患者から採取した腎細胞がん組織を用いて、CD4 および CD8 陽性 T 細胞を免疫組織化学的染色法で検討した。さらに、腎細胞がん組織に浸潤している好酸球を DFS (direct fast scarlet) 染色を用いて検討した。

3. 研究の結果

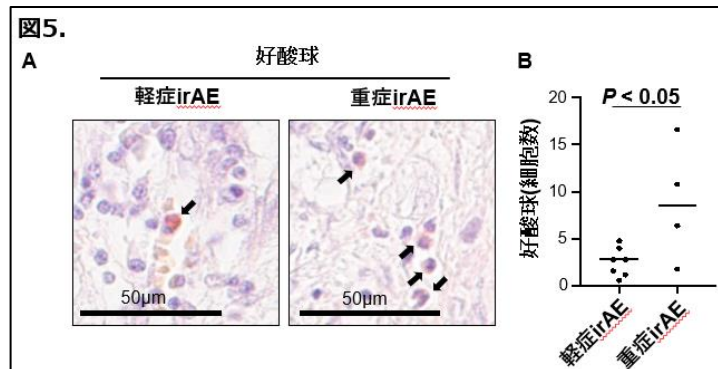
染色の結果から、腎細胞がん組織に浸潤している好酸球と CD4 陽性 T 細胞および CD8 陽性 T 細胞の間に有意な正の相関関係があることが明らかとなった (図 3A-B)。



次に Ipi+nivo 療法の有効性と腎細胞がん組織に浸潤している CD4 および CD8 陽性 T 細胞と好酸球との関連を検討した。その結果、病勢コントロールができた患者において、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 細胞は、病勢コントロールができなかった患者と比較して高い傾向にあった (図 4A-B)。



最後に Ipi+nivo 療法による重症 irAE 発症と腎細胞がん組織に浸潤していると好酸球との関連を検討した。その結果、重症 irAE を経験した患者の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 5)。



4. 考察

本研究より、病勢コントロールができた患者では腎細胞がん組織に浸潤している CD4 および CD8 陽性 T 細胞と好酸球が病勢コントロールを達成していない患者よりも高くなる傾向にあることが明らかとなった。さらに、重症 irAE を経験した患者では、腎細胞がん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。本研究の結果は、Ipi+nivo 療法を受けた 腎細胞がん患者において、有効性と irAE 発症を予測するために腫瘍浸潤好酸球を調べることが重要であることを示唆している。

近年、irAE 発症モデルマウスを構築し irAE 発症メカニズムの解明に迫る研究が増えてきており、irAE に関する研究は発展してきている。しかしながら、腎細胞がん患者における Ipi+nivo 療法に伴う irAE 発症メカニズムに着目した研究はない。一方で、免疫チェックポイント阻害剤投与後に好酸球が増加するメカニズムの解明に関する基礎研究は Blomberg によって報告された 1 報のみである⁵。Blomberg らは、免疫チェックポイント阻害剤による投与を受けた乳がん患者において、CD4 陽性 T 細胞によって分泌される IL-5 が好酸球を増加させ、さらに、乳がん組織へ浸潤した好酸球が CD8 陽性 T 細胞を活性化することで抗腫瘍効果を発揮することを解明した⁵。しかしながら、好酸球が irAE 発症に関わるメカニズムの解明に迫る基礎研究は現在に至るまで皆無である。

本研究で明らかとなった腎細胞がん組織に浸潤している CD4 および CD8 陽性 T 細胞と好酸球との関係も、Blomberg らが解明したサイトカイン (IL-5) を介している可能性が考えられる。現在、腎細胞がん組織におけるサイトカイン(IL-5, IL-33)の発現量と免疫細胞の活性(IFN- γ , 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)の検討を進めている。さらに、患者の血液や組織中の好酸球を抽出し、マイクロアレイやシングルセル解析などの網羅的遺伝子解析を行っている。これらの検討を行うことで、好酸球がどのようにして免疫チェックポイント阻害剤の有効性と

irAE 発症に寄与するか詳細なメカニズムの解明を試みている。

5. 参考文献

1.Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022. 128:2085–97. doi: 10.1002/cncr.34180.

2.Tasaki Y, Hamamoto S, Sugiyama Y, Tomiyama N, Naiki T, Etani T, Taguchi K, Iwatsuki S, Matsuyama N, Sue Y, Mimura Y, Odagiri K, Kubota H, Noda Y, Hashimoto Y, Sakakura T, Aoki M, Ikegami Y, Kobayakawa Y, Moritoki Y, Nozaki S, Takeda T, Kurokawa S, Okada A, Kawai N, Yasui T, and Kimura K.
Elevated eosinophils as predictor of immune-related adverse events after ipilimumab and nivolumab treatment of advanced and metastatic renal cell carcinoma.
Int J Urol. 2023 Oct;30(10):866-874. doi: 10.1111/iju.15220.

3.Tasaki Y, Sugiyama Y, Hamamoto S, Naiki T, Uemura T, Yokota K, Kawakita D, Nakamura M, Ogawa R, Shimura T, Mimura Y, Hotta Y, Odagiri K, Ito N, Iida M, Kimura Y, Komatsu H, Kataoka H, Takiguchi S, Morita A, Iwasaki S, Okuda K, Niimi A, Yasui T, Furukawa-Hibi Y.
Eosinophil may be a predictor of immune-related adverse events induced by different immune checkpoint inhibitor types: A retrospective multidisciplinary study.
Cancer Med. 2023 Dec;12(24):21666-21679. doi: 10.1002/cam4.6724.

4.Tasaki Y, Hamamoto S, Yamashita S, Furukawa J, Fujita K, Tomida R, Miyake M, Ito N, Iwamoto H, Mimura Y, Sugiyama Y, Unno R, Okada A, Yasui T and 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. 2025 Jan 9;15:1483956. doi: 10.3389/fimmu.2024.1483956.

5. Blomberg OS, Spagnuolo L, Garner H, Voorwerk L, Isaeva OI, van Dyk E, et al.

IL-5-producing CD4(+) T cells and eosinophils cooperate to enhance response to immune checkpoint blockade in breast cancer. *Cancer Cell*. 2023. 41:106–23.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2022.11.014

6. 論文発表および学会発表

第 112 回日本泌尿器科学会総会

Tumor-infiltrated and peripheral blood-included eosinophil may predict efficacy and safety in patients with renal cell carcinoma with ipilimumab plus nivolumab.

Yoshihiko Tasaki, Shuzo Hamamoto, Toshiki Etani, Shoichiro Iwatsuki, Rei Unno, Tomoki Takeda, Tomoki Okada, Yosuke Sugiyama, Yuji Hotta, Taku Naiki, Atsushi Okada, Yoko Furukawa-Hibi and Takahiro Yasui.