演題名　抗 CTLA-4 抗体＋抗 PD-1 抗体併用療法における重篤な免疫関連有害事象発症予測に向けた末梢血遺伝子発現プロファイリング解析

演者氏名　村田 大樹
所属先　近畿大学医学部内科学教室 腫瘍内科部門

筆頭著者・共著者の氏名
村田 大樹[1,2]、谷崎 潤子[1]、金村 宙昌[1]、大倉 將生[1]、中山 智裕[1,3]、川中 雄介[1]、渡邉諭美[1]、高濱 隆幸[1,4]、三谷 誠一郎[1]、吉田 健史[1]、米阪 仁雄[1]、川上 尚人[5]、武田 真幸[6]、林 秀敏[1]

所属施設
1. 近畿大学医学部内科学教室 腫瘍内科部門
2. 久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科
3. 甲南医療センター　緩和ケア内科
4. 近畿大学医学部 ゲノム医療センター
5. 東北大学大学院医学系研究科　臨床腫瘍学分野
6. 奈良県立医科大学 がんゲノム・腫瘍内科学講座

【背景】
抗 CTLA-4 抗体＋抗 PD-1 抗体併用療法は、従来の殺細胞性抗がん剤では困難であった長期生存をもたらす一方で、重篤な免疫関連有害事象（immune-related adverse events, irAEs）の発症が大きな課題である。血液検体は比較的低侵襲に全身の免疫状態を反映できる利点があるが、末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cells, PBMC）を用いた irAE の発症予測に関する研究はほとんどない。
【方法】
イピリムマブ＋ニボルマブ併用療法を受けた固形がん症例のうち、治療開始前の PBMC 検体を利用可能であった 23 例を対象に後方視的に解析を行った。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）で Grade 3 以上の irAE を重篤と定義した。NanoString nCounter（PanCancer IO 360 Panel）を用いて PBMC 中の 750 の免疫関連遺伝子発現を測定し、25 のシグナル伝達経路および 11 の免疫細胞タイプシグネチャーと重篤な irAE 発症との関連を評価した。
【結果】
対象 23 例中 15 例が重篤な irAE を発症し、8 例を対照群（非発症群）として解析した。がん種は非小細胞肺がん、悪性中皮腫、悪性黒色腫、食道がんが含まれていた。重篤な irAE の内訳は、間質性肺炎（4 例）、皮膚障害（3 例）、肝障害（3 例）、大腸炎、血球貪食症候群、腎炎、心膜炎、末梢神経障害（各 1 例）であった。解析した 25 のシグナル伝達経路のうち、重篤 irAE 群では対照群と比較して Hedgehog、Cell proliferation、Epigenetic regulation のスコアが有意に高く、TGF-β のスコアが有意に低かった。また免疫細胞タイプでは、マクロファージおよび好中球のシグネチャーが重篤 irAE 群で高値を示す傾向を認めた。
【結論】
治療開始前の PBMC を用いた免疫関連遺伝子発現プロファイリングにより、重篤な irAE 発症に 4 つのシグナル伝達経路および 2 つの自然免疫系細胞シグネチャーが関与している可能性が示唆された。