



## Serum Soluble Interleukin-2 Receptor as a Potential Biomarker for Immune-related Adverse Events

高井, 亮

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2022-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8310号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008310>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

### Serum Soluble Interleukin-2 Receptor as a Potential Biomarker for Immune-related Adverse Events

免疫関連有害事象に対するバイオマーカーとしての可溶性インターロイキン2受容体

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

食道胃腸外科学

(指導教員:掛地 吉弘教授)

高井亮

#### 【背景・目的】

がん免疫療法薬として、免疫応答を抑制する免疫チェックポイント分子(PD-1 [programmed cell death-1], CTLA-4 [cytotoxic T-lymphocyte antigen 4]など)を標的とする免疫チェックポイント阻害剤(ICI:immune checkpoint inhibitor)が開発された。ICIは患者の免疫を賦活しがん細胞を排除するため、様々ながん種の治療に有効であり、がん治療の重要な薬剤となっている。しかし、免疫系を賦活することで、免疫関連有害事象(irAE: immune-related adverse events)と呼ばれる自己免疫疾患様症状を引き起こすことがある。

すべてのICIはirAEを引き起こす可能性がある。下垂体炎、肝炎、糖尿病、大腸炎、間質性肺炎、心筋障害など発症臓器は多岐にわたり、その発症時期も様々である。重篤なirAE(grade ≥ 3)は、抗CTLA-4抗体を投与した患者の28~56%、抗PD-1抗体を投与した患者の21~32%に発症すると報告されている。重度のirAEが持続する患者ではICI投与中止を余儀なくされ、irAEを軽減するためにステロイドや免疫抑制剤の長期投与が必要となる場合があり、ICIによるがん免疫療法に大きな弊害をもたらす。重篤なirAEの対策は、早期診断と迅速な介入であるが、irAEのバイオマーカーについてはほとんど知られておらず、その発症様式は依然として予測不可能である。以上より、早期診断や疾患活動性評価のためのバイオマーカーが必要とされているが、現在、日常診療で利用可能なirAEのバイオマーカーは存在していない。

血清可溶性インターロイキン2受容体(sIL-2R: Serum soluble interleukin-2 receptor)は、リンパ球(T細胞およびB細胞)の免疫活性化のマーカーと考えられており、非ホジキンリンパ腫や成人T細胞白血病リンパ腫などのバイオマーカーとして認識され、日常診療において悪性リンパ腫患者の病態や治療効果の評価、再発の検出のために測定されている。今回我々は、悪性黒色腫と濾胞性リンパ腫の重複癌患者にICI治療を行った際に発症した皮膚irAEの病勢が、血清sIL-2Rの変化と平行して変動している症例に遭遇した。この経験から、血清sIL-2RはirAEのバイオマーカーになるという仮説を立てた。本論文では、まず、仮設立案のきっかけになった症例を報告する。次いで前向きな検証として、ICI投与者に対して、ICI投与前および投与中に血清sIL-2Rを測定し、irAE発生と血清sIL-2Rの関係を評価したのでこれを報告する。

#### 【症例報告】

症例は濾胞性リンパ腫にて9年前に化学療法を受けた67歳男性。再発のフォローアップとして6カ月ごとにCT検査と血清sIL-2Rの測定を行っていた。フォローアップ中に重複癌として肝転移を伴う悪性黒色腫と診断された。悪性リンパ腫は無治療にて長期に安定していたため、転移性の悪性黒色腫の治療に専念することとし、ICI治療(ニボルマブおよびイピリムマブ)を実施した。2サイクル後、皮疹が認められ、生検によりgrade 3の皮膚irAEと診断された。興味深いことに、リンパ腫フォローアップ目的に測定していた血清sIL-2R値が、リンパ腫の増悪なしに上昇しており、上昇の時期は皮膚irAEの発症時期と一致していた。irAE皮膚炎に対し副腎皮質ホルモンの全身投与が行われたが、皮膚irAEは改善に並行し

て血清 sIL-2R も低下了。本症例より、我々は sIL-2R が irAE のバイオマーカーとなる可能性があると考え、以下の研究を行った。

### 【対象と方法】

2019 年 5 月から 2020 年 6 月にかけて、神戸大学医学部附属病院において ICI による治療をうける 15 名の患者を対象とし、治療開始前、1 サイクル目の 1 週間後、2 サイクル目投与時の 3 回血清サンプルを採取し血清 sIL-2R を測定した。

上記の症例以外に、過去に grade3 の irAE を発症した患者( $n = 5$ )の発症時の凍結保存血清サンプルにおいても血清 sIL-2R を測定した。

### 【結果】

15 名中 3 名の患者で、2 サイクル目投与時に grade $\geq 2$  の irAE を発生した。irAE を発症した 3 名の患者(grade2 の甲状腺機能障害 2 名、grade3 の肝炎 1 名)では、同ポイントで血清 sIL-2R 値の著明な上昇が認められた。irAE を生じなかつた 12 名の患者では血清 sIL-2R に有意な変化を示さなかつた。次に、治療前の血清 sIL-2R 値を基準に Fold-change を算出した。irAE を発症した 3 名は 2 サイクル目投与時(irAE 発症時)に 3.52 倍、4.50 倍、5.82 倍に上昇していた。発症しなかつた 12 名では 0.99 から 1.71 倍(中央値=1.20)と著名な変化は認められていない。興味深いことに、発症した 3 名の患者では、irAE 発症前である「1 サイクル目の 1 週間後」から Fold-change の増大を認めていた。

さらに、過去に grade3 の irAE を発症した 5 名の患者(肝炎 2 名、ぶどう膜炎 1 名、皮膚炎 1 名、間質性肺炎 1 名)の発症時の凍結保存血清サンプルにおいても全員に血清 sIL-2R の上昇(1665, 2138, 950, 1241, and 2033 U/mL [基準値:121-613 U/mL])を認めた。

### 【考察】

本研究では、irAE の発症時に発症臓器に関係なく血清 sIL-2R の上昇を認めた。この結果は、sIL-2R が irAE の発症と関係していることを示唆している。また、症例では irAE 皮膚炎の軽快とともに血清 sIL-2R も低下している。sIL-2R は免疫活性の指標の一つであり、irAE の活動性と関連することが考えられる。さらに血清 sIL-2R の Fold-change に注目すると、irAE 発症よりも早期に増加が始まつており、血清 sIL-2R は irAE 発生を予測するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

これまで、irAE のバイオマーカー候補を探索し、報告した研究は少ない。田中らは、ニボルマブを投与された悪性黒色腫患者における複数のサイトカインの変動を評価し、投与後の血清 IL-6 の上昇が irAE の発症に関連することを示した。Tarthini らは、ベースラインの血清 IL-17 が、イビリムマブ治療中の irAE、特に irAE 大腸炎の発生と関係することを明らかにした。IL-17 値は炎症性腸疾患患者で上昇するため、この知見は合理的である。さらに、Khan らは最近、irAE を発症した患者は、発症していない患者と比較して血清ケモカイン CXCL9 および CXCL10 のレベルが大きく上昇することを報告した。これ

らのサイトカイン・ケモカインは、免疫細胞の動員や炎症の促進など、免疫活動の重要な調節因子であることから、irAE のバイオマーカーとして期待されている。しかし、これらのサイトカイン・ケモカインは研究において測定るものであり、実臨床では測定されていない。一方、血清 sIL-2R は、悪性リンパ腫患者において日常的に広く測定されており、簡便に測定することができる。また、血清 sIL-2R は、感染症、悪性腫瘍(肺がん、腎臓がん)、自己免疫疾患(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、血管炎症候群)など様々な炎症性疾患と相関があることも報告されており、irAE のバイオマーカーとして理にかなつていている。現在までに血清 sIL-2R と irAE の関係について報告されたのは、血清 sIL-2R と irAE 肺炎の活動性の相関を報告した 1 例の症例報告があるのみであり、本研究は irAE バイオマーカー研究にとって有意義なものと考える。

### 【結論】

本研究では、血清 sIL-2R と irAE との関係を明らかにした。本研究はサンプルサイズが小さくなる研究が必要であるが、血清 sIL-2R の測定は、irAE の診断、発症予測や疾患活動性の評価に役立つ可能性が示唆される。血清 sIL-2R 値が irAE のバイオマーカーとなりうることを示唆している。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3161 号	氏名	高井 亮
論文題目 Title of Dissertation	<p>Serum Soluble Interleukin-2 Receptor as a Potential Biomarker for Immune-related Adverse Events</p> <p>免疫関連有害事象に対するバイオマーカーとしての可溶性インターロイキン2受容体</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 福本功</p> <p>副査 Vice-examiner 見玉・行谷三</p> <p>副査 Vice-examiner 井上清一</p>		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

## 〔背景・目的〕

がん免疫療法薬として、免疫応答を抑制する免疫チェックポイント分子(PD-1 [programmed cell death-1]、CTLA-4 [cytotoxic T-lymphocyte antigen 4]など)を標的とする免疫チェックポイント阻害剤(ICI: immune checkpoint inhibitor)が開発された。ICIは患者の免疫を賦活しがん細胞を排除するため、様々ながん種の治療に有効であり、がん治療の重要な薬剤となっている。しかし、免疫系を賦活することで、免疫関連有害事象(irAE: immune-related adverse events)と呼ばれる自己免疫疾患様症状を引き起こすことがある。

すべてのICIはirAEを引き起こす可能性があるが、発症臓器は多岐にわたり、その発症時期も様々である。重度のirAEが持続する患者ではICI投与中止を余儀なくされ、irAEを軽減するためにステロイドや免疫抑制剤の長期投与が必要となる場合があり、ICIによるがん免疫療法に大きな弊害をもたらす。重篤なirAEの対策は、早期診断と迅速な介入であるが、irAEのバイオマーカーについてはほとんど知られておらず、その発症は依然として予測不可能である。以上より、早期診断や疾患活動性評価のためのバイオマーカーが必要とされているが、現在、日常診療で利用可能なirAEのバイオマーカーは存在していない。

悪性黒色腫と濾胞性リンパ腫の重複癌患者にICI治療を行った際に発症した皮膚irAEの病勢が、血清sIL-2Rの変化と平行して変動している症例に遭遇し、この経験から、血清sIL-2RはirAEのバイオマーカーになるという仮説を立て、その有用性を明らかにするために研究を行った。

## 〔対象・方法〕

2019年5月から2020年6月にかけて、神戸大学医学部附属病院においてICIによる治療をうける15名の患者を対象とし、治療開始前、1サイクル目の1週間後、2サイクル目投与時の3回血清サンプルを採取し血清sIL-2Rを測定し検討した。

また、上記の症例以外に、過去にgrade3のirAEを発症した患者(n=5)の発症時の凍結保存血清サンプルにおいても血清sIL-2Rを測定し検討した。

## 〔結果〕

15名中3名の患者で、2サイクル目投与時にgrade $\geq 2$ のirAEを発生した。irAEを発症した3名の患者(grade2の甲状腺機能障害2名、grade3の肝炎1名)では、同ポイントで血清sIL-2R値の著明な上昇が認められた。irAEを生じなかった12名の患者では血清sIL-2Rに有意な変化を示さなかった。次に、治療前の血清sIL-2R値を基準にFold-changeを算出した。irAEを発症した3名は2サイクル目投与時(irAE発症時)に3.52倍、4.50倍、5.82倍に上昇していた。発症しなかった12名では0.99から1.71倍(中央値=1.20)と著明な変化は認められていない。興味深いことに、発症した3名の患者では、irAE発症前である「1サイクル目の1週間後」からFold-changeの増大を認めていた。

さらに、過去にgrade3のirAEを発症した5名の患者(肝炎2名、ぶどう膜炎1名、皮膚炎1名、間質性肺炎1名)の発症時の凍結保存血清サンプルにおいても全員に血清sIL-2Rの上昇(1665, 2138, 950, 1241, and 2033 U/mL [基準値: 121-613 U/mL])を認めた。

〔総括〕

これまで irAE のバイオマーカー候補を探索し、報告した研究は少なく、実臨床で使用できるバイオマーカーは存在しない。本研究では、血清 sIL-2R と irAE との関係を明らかにした。irAE の発症時に発症臓器に関係なく血清 sIL-2R の上昇を認めており、血清 sIL-2R が irAE の発症と関係していることが示唆される。また、血清 sIL-2R の上昇比に注目すると、irAE 発症よりも早期に増加が始まっており、血清 sIL-2R は irAE 発生を予測するバイオマーカーとなる可能性も示唆される。さらに、研究の契機となった症例では irAE 皮膚炎の軽快とともに血清 sIL-2R も低下している。sIL-2R は免疫活性の指標の一つであり、irAE の活動性と関連することが考えられる。

本研究はサンプルサイズが小さくさらなる研究が必要であるが、血清 sIL-2R の測定は、irAE の診断、発症予測や疾患活動性の評価に役立つ可能性が示唆される。これは、ICI 治療のマネジメントにおいて非常に有意義なものであり価値のある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。