

【2024年10月31日】
送付枚数 本票含め6枚

医療ビッグデータを用いて免疫チェックポイント阻害薬と
ウイルス感染症との関連が明らかに
-医学科学生が行った研究成果が国際雑誌に掲載-

【ポイント】

- 医療ビッグデータを用いて免疫チェックポイント阻害薬とサイトメガロウイルス感染症との関連を初めて明らかにしました。
- 本研究によって、免疫チェックポイント阻害薬投与時はウイルス感染も考慮した治療戦略が必要であることがわかりました。
- 本研究結果は、免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん治療の更なる安全性向上に繋がると期待されます。

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫チェックポイント分子と呼ばれるタンパク質の働きを阻害して自己の免疫を活性化することで抗腫瘍効果を示す薬剤です。免疫チェックポイント阻害薬は様々ながん種に有効なことが明らかになっており、現在のがん治療の中心的な薬剤です。しかし、免疫チェックポイント阻害薬を投与する時は、免疫の活性化に伴う有害事象が全身に発症することが知られています。そのため、免疫チェックポイント阻害薬の治療を安全に行うためには、どのような有害事象が発症するのか、どのような患者で有害事象が発症しやすいかなどを調べる必要があります。近年、免疫チェックポイント阻害薬による免疫の活性化により、様々なウイルス感染症が引き起こされる可能性が提唱されはじめましたが、本当に免疫チェックポイント阻害薬によってウイルス感染症が発症するかどうかはこれまで明らかにされていませんでした。

この度、山口大学医学部附属病院薬剤部の岡田直人講師、山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座の北原隆志教授、柳智之（山口大学医学部医学科学生）らの研究グループは医療ビッグデータを用いて、免疫チェックポイント阻害薬とサイトメガロウイルス感染症発症との関連を初めて見出しました。この結果は、免疫チェックポイント阻害薬投与時はウイルス感染も考慮した治療戦略が必要であることを示しています。

本研究は、本学医学部のカリキュラムの一つである自己開発コースにより臨床薬理学講座に配属となり研究を行った医学科学生が主な解析を行いました。自己開発コースは、学生自らが時間的・精神的余裕をもって積極的に研究室や社会に飛び込み、実践活動を通じて自助自立の精神を高め、自身の中に潜在する可能性を開発することを目的として設立されたコースです。

本研究成果は、2024年8月31日に国際対がん連合のオフィシャル雑誌である英文学術誌「International Journal of Cancer」にオンライン掲載されました。詳しくは別紙をご参照

ください。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

山口大学医学部附属病院薬剤部 岡田直人

〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

Tel : 0836-22-2668

Fax : 0836-85-3751

E-mail: n.okada@yamaguchi-u.ac.jp

<報道に関すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係

Tel : 0836-22-2009

E-mail:me268@yamaguchi-u.ac.jp

【別紙】

医療ビッグデータを用いて免疫チェックポイント阻害薬と ウイルス感染症との関連が明らかに -医学科学生が行った研究成果が国際雑誌に掲載-

【ポイント】

- 医療ビッグデータを用いて免疫チェックポイント阻害薬とサイトメガロウイルス感染症との関連を初めて明らかにしました。
- 本研究によって、免疫チェックポイント阻害薬投与時はウイルス感染も考慮した治療戦略が必要であることがわかりました。
- 本研究結果は、免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん治療の更なる安全性向上に繋がると期待されます。

【研究の背景】

免疫チェックポイント阻害薬（※1）は、免疫チェックポイント分子（※2）と呼ばれるタンパク質の働きを阻害して自己の免疫を活性化することで抗腫瘍効果を示す薬剤です。免疫チェックポイント阻害薬は様々ながん種に有効なことが明らかになっており、現在のがん治療の中心的な薬剤です。しかし、免疫チェックポイント阻害薬を投与する時は、免疫の活性化に伴う有害事象が全身に発症することが知られています。そのため、免疫チェックポイント阻害薬の治療を安全に行うためには、どのような有害事象が発症するのか、どのような患者で有害事象が発症しやすいかなどを調べる必要があります。近年、免疫チェックポイント阻害薬による免疫の活性化により、様々なウイルス感染症が引き起こされる可能性が提唱されはじめましたが、本当に免疫チェックポイント阻害薬によってウイルス感染症が発症するかどうかはこれまで明らかにされていませんでした。

【研究の結果】

山口大学医学部附属病院薬剤部の岡田直人講師、山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座の北原隆志教授、柳智之（山口大学医学部医学科学生）らの研究グループは医療ビッグデータの一つである、有害事象自発報告データベース（※3）を用いて、免疫チェックポイント阻害薬とウイルス感染症の一つであるサイトメガロウイルス感染症との関連について解析をしました。解析の結果、免疫チェックポイント阻害薬のうちイピリムマブとニボルマブを併用した場合のみ、患者の免疫抑制状態に関係なくサイトメガロウイルス感染症発症との関連が見出されました。一方で、他の免疫チェックポイント阻害薬では、患者が免疫抑制に陥っている場合にのみサイトメガロウイルス感染症発症との関連が見出されました。

【本研究の意義】

本研究により、これまで因果関係が不明であった免疫チェックポイント阻害薬とサイトメガロウイルス感染症の関連が明らかになりました。この結果は、免疫チェックポイント阻害薬による有害事象は多岐にわたることを示しており、特にイピリムマブとニボルマブを使用する場合は、患者の免疫状態に関係なくサイトメガロウイルス感染症の発症を考慮したがんの治療戦略が必要であると考えられます。

本研究は、本学医学部のカリキュラムの一つである自己開発コースにより臨床薬理学講座に配属となり研究を行った医学科学生が主な解析を行いました。自己開発コースは、学生自らが時間的・精神的余裕をもって積極的に研究室や社会に飛び込み、実践活動を通じて自助自立の精神を高め、自身の中に潜在する可能性を開発することを目的として設立されたコースです。本学医学部医学科では研究マインドを持った医師を輩出することを目的に、学部生の時から積極的な医学研究への参画を促しています。医学科学生が主体的に行った本研究は本コースの意義に沿った成果であると言えます。

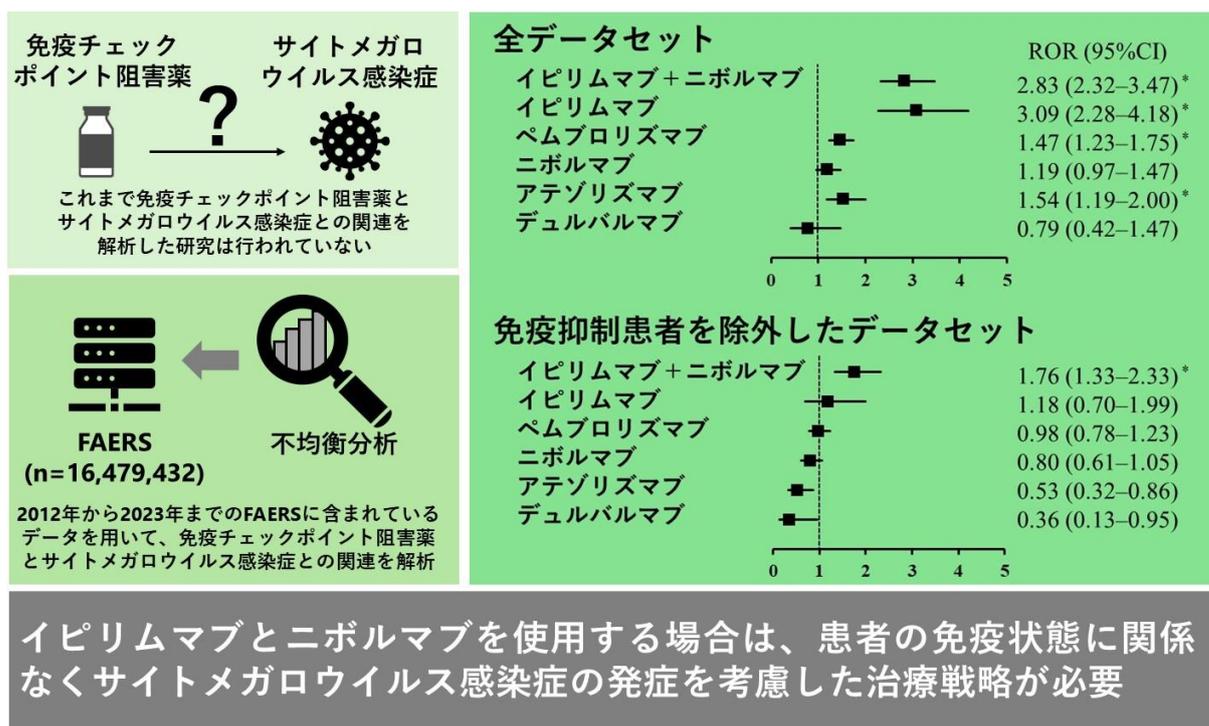


図. 本研究の概略図

【用語の解説】

※1 免疫チェックポイント阻害薬

がん細胞の持つ免疫回避手段に対抗して、免疫系を再活性化するため、がん細胞が発現している免疫チェックポイント関連タンパク質に作用する薬剤を免疫チェックポイント阻害剤

と呼びます。下表のように、複数の標的に対する薬剤が開発されています。

薬剤名	標的
イピリムマブ	CTLA-4
ペムブロリズマブ	PD-1
ニボルマブ	PD-1
アテゾリズマブ	PD-L1
デュルバルマブ	PD-L1

※2 免疫チェックポイント分子

生体内では、T 細胞が異物(抗原)を認識して除去することで健康を保っています。この時、T 細胞受容体による抗原認識を調節するための分子を免疫チェックポイント分子と呼びます。がん細胞は、免疫チェックポイント関連タンパク質を調節不全にすることによって免疫系からの攻撃を巧妙に避けています。

※3 有害事象自発報告データベース

医療ビッグデータの一つであり、医薬品により有害事象が発現した症例のうち、規制当局に報告された有害事象に関するデータが蓄積されたデータベース。医薬品と未知の有害事象の因果関係の可能性について解析することが可能。本解析で用いた FAERS は米国 FDA が収集し公開している有害事象自発報告データベースである。

【研究者情報】

岡田直人

Researchmap

https://researchmap.jp/naoto_okada

【論文情報】

論文名：Association between immune checkpoint inhibitor and cytomegalovirus infection: A pharmacovigilance study based on the adverse event reporting system.

掲載誌： *International Journal of Cancer*

著者：Naoto Okada, Tomoyuki Yanagi, Takaaki Sasaki, Miho Tamura, Masakazu Ozaki, Atsuyuki Saisyō, Takashi Kitahara.

掲載日：2024年8月31日

DOI : 10.1002/ijc.35155

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

山口大学医学部附属病院薬剤部 岡田直人

〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

Tel : 0836-22-2668

Fax : 0836-85-3751

E-mail: n.okada@yamaguchi-u.ac.jp

<報道に関すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係

Tel : 0836-22-2009

E-mail:me268@yamaguchi-u.ac.jp