

京都大学	博士（医学）	氏 名	横 出 正 隆
論文題目	Anti-integrin $\alpha\beta6$ autoantibodies are a potential biomarker for ulcerative colitis-like immune checkpoint inhibitor-induced colitis (抗インテグリン $\alpha\beta6$ 抗体は潰瘍性大腸炎様の免疫チェックポイント阻害薬誘発性大腸炎に対する潜在的なバイオマーカーである)		
(論文内容の要旨)			
【目的】			
免疫チェックポイント阻害薬(ICI)誘発性大腸炎は ICI による免疫関連有害事象(irAE)の中で発症頻度が高く、重症例では致死的となり得るものの、特異的診断及び治療効果予測バイオマーカーはこれまで同定されていない。潰瘍性大腸炎(UC)患者において高感度かつ特異的に抗インテグリン $\alpha\beta6$ (以下 $\alpha\beta6$)抗体を有することが報告されている。 $\alpha\beta6$ はフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスタンパク質の受容体であり、その発現は上皮細胞に限定され、上皮バリア機能の維持に重要な役割を果たしている。一部の ICI 誘発性大腸炎においては UC と類似する臨床像を呈するとされており、本研究では同抗体と ICI 誘発性大腸炎の関係を明らかにすることを目的とした。			
【方法・結果】			
(1) ICI 誘発性大腸炎における抗 $\alpha\beta6$ 抗体の有無			
発症時に下部消化管内視鏡検査が行われている ICI 誘発性大腸炎 26 例を対象とし、コントロール群 157 例(他臓器 irAE 39 例、irAE 非合併癌患者 77 例、健常者 41 例)と共に ELISA 法により抗 $\alpha\beta6$ 抗体の有無を評価した。ICI 誘発性大腸炎では 30.8%(8/26)、コントロール群では 1.9%(3/157)で同抗体を認め、ICI 誘発性大腸炎の一部の患者において本抗体を有することが示された。			
(2) ICI 誘発性大腸炎の抗 $\alpha\beta6$ 抗体陽性例、陰性例の臨床像の比較			
ICI 誘発性大腸炎において抗 $\alpha\beta6$ 抗体の有無による臨床像の比較を行った。抗体価を知らされていない炎症性腸疾患専門医 2 名により、ICI 誘発性大腸炎の内視鏡像を検証したところ、抗体陽性例は陰性例と比較し、UC の内視鏡的特徴を多く認めた($P < 0.001$)。その他の臨床像に関しても、抗体陽性例において、CTCAE grade3 以上のより重症な大腸炎を呈していた(6/8, 75% vs. 1/18, 5.6%; $P = 0.001$)。さらに、抗体陽性例でのみステロイドによる治療では改善せず、インフリキシマブの追加投与が必要であった症例を認めた(4/8, 50% vs. 0/18, 0%; $P = 0.005$)。以上より、抗 $\alpha\beta6$ 抗体が陽性である ICI 誘発性大腸炎においては UC 様の内視鏡像を呈し、重症で治療難渋傾向を呈することが示された。			
(3) ICI 誘発性大腸炎の抗 $\alpha\beta6$ 抗体価と疾患活動性との相関関係			
抗 $\alpha\beta6$ 抗体と ICI 誘発性大腸炎の疾患活動性との関連を評価するため、経時的な変化を確認し得た 4 例の抗体価と Full or partial Mayo score を用いた病勢評価との相関について検証した。4 例とも、抗体価と、Mayo score が相関しており、本抗体価が疾患活動性を反映している可能性が示された。			
(4) ICI 誘発性大腸炎と UC における抗 $\alpha\beta6$ 抗体の特徴の比較			
UC においては、抗 $\alpha\beta6$ 抗体の IgG のサブクラスでは IgG1 が主体であり、またアイソタイプは IgA が優位であった。また、 $\alpha\beta6$ はフィブロネクチンなどのリガンド内の RGD 配列を認識することで結合しており、UC では抗 $\alpha\beta6$ 抗体が $\alpha\beta6$ の RGD 結合部位を認識し、 $\alpha\beta6$ とフィブロネクチンとの結合を阻害することが示されている。ICI 誘発性大腸炎患者の抗 $\alpha\beta6$ 抗体においても検証を行ったところ、IgG サブクラスやアイソタイプ、また $\alpha\beta6$ -フィブロネクチン結合の阻害作用に関しても UC と同様の傾向を示していた。			

(5) 腫瘍部における $\alpha\beta6$ 発現の有無 $\alpha\beta6$ は幅広い癌腫にも発現していることから、ICI 誘発性大腸炎患者の腫瘍部において $\alpha\beta6$ が発現しているかどうかを調べた。免疫染色の結果、抗 $\alpha\beta6$ 抗体を有する ICI 誘発性大腸炎患者の全例で腫瘍部において、 $\alpha\beta6$ を高発現しており、対照的に、抗 $\alpha\beta6$ 抗体を持たない患者では、 $\alpha\beta6$ の発現が低かった(8/8, 100% vs. 5/10, 50%; $P = 0.036$)。本結果からは、腫瘍部における $\alpha\beta6$ の発現と抗 $\alpha\beta6$ 抗体産生に関連がある可能性が示唆された。 【考察】 抗 $\alpha\beta6$ 抗体を有する ICI 誘発性大腸炎患者は、UC 様の内視鏡像を呈し、重症かつ治療難渋傾向を示していた。ICI 誘発性大腸炎において本抗体は特異的診断、分類、リスク管理、疾患活動性のモニタリングとして有用な可能性がある。
(論文審査の結果の要旨) 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)誘発性大腸炎は ICI による免疫関連有害事象の中で頻度が高く、重症例では致命的となるため、特異的なバイオマーカーが切望されている。ICI 誘発性大腸炎は、炎症性腸疾患(IBD)に類似する臨床像を呈するとされており、近年、IBD のうち潰瘍性大腸炎(UC)患者において高感度かつ特異的に抗インテグリン $\alpha\beta6$ (以下 $\alpha\beta6$)抗体を有することが報告されている。 本研究では一部の ICI 誘発性大腸炎において抗 $\alpha\beta6$ 抗体を認め、また、抗体陽性例では陰性例と比較し、UC 様の内視鏡像や重症で治療難渋傾向を呈することを示した。また、抗 $\alpha\beta6$ 抗体価が、ICI 誘発性大腸炎の疾患活動性を反映していることを明らかにした。さらに、ICI 誘発性大腸炎患者の抗 $\alpha\beta6$ 抗体の機能を調べた結果、UC 同様、IgG サブクラスでは IgG1 が、IgG 以外のアイソタイプは IgA が主体であり、また、患者 IgG が $\alpha\beta6$ とそのリガンドであるフィブロネクチンとの結合を阻害することを示した。さらに、免疫染色の結果、抗 $\alpha\beta6$ 抗体陽性の ICI 誘発性大腸炎患者の全例で腫瘍部において、 $\alpha\beta6$ を高発現しており、腫瘍部における $\alpha\beta6$ の発現と抗 $\alpha\beta6$ 抗体産生に関連がある可能性が示唆された。 本研究により、ICI 誘発性大腸炎において抗 $\alpha\beta6$ 抗体は特異的診断、分類、リスク管理、疾患活動性のモニタリングとして有用な可能性が示された。
以上の研究は ICI 誘発性大腸炎における抗 $\alpha\beta6$ 抗体の役割解明に貢献し、そのバイオマーカーの開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 8 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降