



令和 7 年 2 月 4 日



血清 IL-6 の数値を調べることで切除できない肝細胞癌における 免疫療法の治療効果を予測することがわかりました

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 血清中の IL-6※1 が高い値となる場合、切除できない肝細胞癌の症例ではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法（Atezo+Bev）※2 の治療効果を弱めることを発見しました。
- 血清 IL-6 が高い値となる場合の症例では、免疫複合療法が効きにくい腫瘍微小環境※3 となり、Atezo+Bev の治療効果を弱める要因となっています。
- 本研究成果で、切除不能肝細胞癌における薬物療法の効果が事前に分かるようになります。

【概要】

Atezo+Bev は現在切除不能肝細胞癌の治療の第一選択となっています。一方で Atezo+Bev では治療効果が得られない症例も少なからず存在しています。どのような症例で治療効果が得られるかが予測できれば、治療戦略を計画する上で非常に役立ちます。

広島大学 大学院医系科学研究科 消化器内科学 三浦峻一大学院生、大野敦司講師、岡志郎教授らの研究グループは切除不能肝細胞癌症例の Atezo+Bev 開始前の保存血清を用いた研究により、血清 IL-6 値が Atezo+Bev の治療効果の予測に有用である可能性を発見しました。

本研究では Atezo+Bev 治療開始前の血清中の 17 種のサイトカイン※4 を測定し、Atezo+Bev の治療効果に関連するバイオマーカー※5 の発見を試みました。その結果、血清 IL-6 が高値の場合、Atezo+Bev の治療効果が弱くなることが示されました。

更に Atezo+Bev 開始前に肝生検検査により得られた肝腫瘍組織を用いて免疫組織化学染色（IHI）を行った所、血清 IL-6 が高値の症例では腫瘍内に、腫瘍免疫を抑制する作用を有する腫瘍随伴マクロファージ※6 が腫瘍を攻撃する免疫細胞である CD8 陽性 T 細胞※7 と比べ、相対的に多く存在していることがわかりました。加えてその傾向は治療効果が得られなかった症例で著明な傾向があることがわかりました。以上より血清 IL-6 高値の症例の腫瘍微小環境（TME）は免疫抑制性の環境となっており、その結果 Atezo+Bev の治療効果が減弱している可能性が示されました。本研究を通じて血清 IL-6 測定が複数ある切除不能肝細胞癌患者の薬物療法の選択基準の一つとなることが期待されます。

本研究は日本学術振興会、武田科学振興財団の助成および日本医療科学研究開発機構のゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラムの一環として実施しました。

本研究成果は 2024 年 12 月 9 日に「Journal of Gastroenterology」オンライン版で公開されました。

なお、本研究は広島大学から論文掲載料の助成を受けています。

【発表論文】

- 論文名 : Serum IL-6 concentration is a useful biomarker to predict the efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma
 - 著者名 : Ryoichi Miura¹、Atsushi Ono^{1*}、Hikaru Nakahara¹、Yuki Shirane¹、Kenji Yamaoka¹、Yasutoshi Fujii²、Shinsuke Uchikawa¹、Hatsue Fujino¹、Eisuke Murakami¹、Tomokazu Kawaoka¹、Daiki Miki¹、Masataka Tsuge^{1・3}、Takeshi Kishi⁴、Waka Ohishi⁵、Naoya Sakamoto⁶、Koji Arihiro⁷、Clair Nelson Hayes¹、Shiro Oka¹
 1. Department of Gastroenterology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, 734-8551, Japan.
 2. Department of Clinical Oncology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan.
 3. Liver Center, Hiroshima University, Hiroshima, 734-8551, Japan.
 4. Biosample Research Center, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan.
 5. Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan.
 6. Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center-Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan.
 7. Department of Anatomical Pathology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan.
- * 責任著者
- 掲載雑誌名 : Journal of Gastroenterology (Q1)
 - DOI : 10.1007/s00535-024-02185-w

【背景】

肝臓癌は癌による死亡原因としては肺癌、大腸癌について第3位の原因となっており、局所療法が選択不能となった場合には適切な薬物療法を選択することが重要となります。切除不能肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬※8の適応により、薬物療法の選択肢は大きな広がりを見せており、多くの患者様で薬物療法の恩恵を受けることができるようになりました。Atezo+Bevは肝細胞癌に対して使用可能な免疫チェックポイント阻害薬を用いた薬物療法の一つで、現在第一選択薬となっています。Atezo+Bevは高い治療効果を有している一方で、治療効果の得られない症例も存在しており、治療効果を予測するバイオマーカーの探索は大きな課題の一つです。

【研究成果の内容】

本研究では Atezo+Bev もしくは従来の薬物療法の第一選択であったレンバチニブ（免疫療法ではない治療）を投与された症例を対象として、治療開始前保存血清を使用し17種のサイトカインを測定し、Atezo+Bev 特有のバイオマーカーの探索を試みました。その結果血清 IL-6 が Atezo+Bev 特有のバイオマーカーであり、血清 IL-6 高値の症例では、低値の症例と比較して無増悪生存期間※9、全生存期間※10ともに有意に短縮することがわかりました。更に Atezo+Bev とレンバチニブ投与症例を比較した所、全症例の比較では2種類の治療薬の治療効果に有意な差はありませんでしたが、血清 IL-6 低値の症例のみで比較した所、Atezo+Bev 症例の方がレンバチニブ症例より無増悪生存期間が有意に延長することがわかりました。血清 IL-6 の高低差で腫瘍の TME はどのように変化しているか評価するために Atezo+Bev 治療開始前の肝生検検体を用いて IHC を施行し、TME の評価を行った所、IL-6 高値の症例で

は腫瘍随伴マクロファージが CD8 陽性 T 細胞より相対的に多く、治療効果別でみると治療効果が得られなかった症例でその傾向が著明であることを発見しました。

【今後の展開】

今回の研究結果は血清 IL-6 高値の症例では腫瘍の腫瘍微小環境は腫瘍を攻撃してくれる免疫細胞が少ない（免疫抑制的な）環境となっており、その結果 Atezo+Bev の治療効果が減弱している可能性を示しております。現在切除不能肝細胞癌の一次治療の選択肢は複数存在しておりますが、その治療選択基準となり得るバイオマーカーは発見されておられません。本研究を契機に、症例データが蓄積され、血清 IL-6 測定が複数ある切除不能肝細胞癌患者の薬物療法の選択基準の一つとなることが期待されます。

【用語解説】

- ※1 IL-6：インターロイキン-6 のことでサイトカインと呼ばれるたんぱく質の一種で、免疫応答や炎症反応の調節に関与しています。
- ※2 アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法（Atezo+Bev）：免疫チェックポイント阻害薬※8 のアテゾリズマブ（Atezo）と血管新生阻害剤のベバシズマブ（Bev）の併用療法（Atezo+Bev）は現在切除不能肝細胞癌の治療の第一選択となっています。
- ※3 腫瘍微小環境：腫瘍組織やその周囲の混在する免疫細胞や血管・繊維などにより構成される環境のこと。腫瘍の進行に大きな役割を果たしており、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果にも大きく関わっていると考えられています。
- ※4 バイオマーカー：疾患の有無や病状評価、治療効果の指標となり得る測定可能な検査項目のこと。
- ※5 サイトカイン：細胞から分泌されるたんぱく質のことで、細胞間の情報伝達を担っており、様々な生理活性を引き起こします。
- ※6 腫瘍随伴マクロファージ：腫瘍の周囲に存在する免疫細胞の一つで、癌細胞の増殖や浸潤を手助けし、細胞障害性 T 細胞を抑制することで癌の進行を手助けしていると考えられています。
- ※7 CD8 陽性 T 細胞：リンパ球の一つである T 細胞の内、ウイルス感染細胞やがん細胞を認識し傷害する役割を担った細胞のことで、癌免疫において抗腫瘍効果に大きく関わっています。
- ※8 免疫チェックポイント阻害薬：癌細胞がリンパ球などの免疫細胞の攻撃を逃れる仕組みを解除することで免疫細胞の力を回復させ癌治療を行う薬剤のこと。癌そのものを攻撃する従来の薬物療法とは異なるアプローチで治療を行うことで、高い治療効果が報告されています。
- ※9 無増悪生存期間：癌の治療効果を評価する指標の一つで、癌の病勢が進行せずに安定した状態が続く期間のこと。
- ※10 全生存期間：癌の治療効果を評価する指標の一つで、治療開始後、患者様が亡くなるまでの期間のこと。

【参考資料】

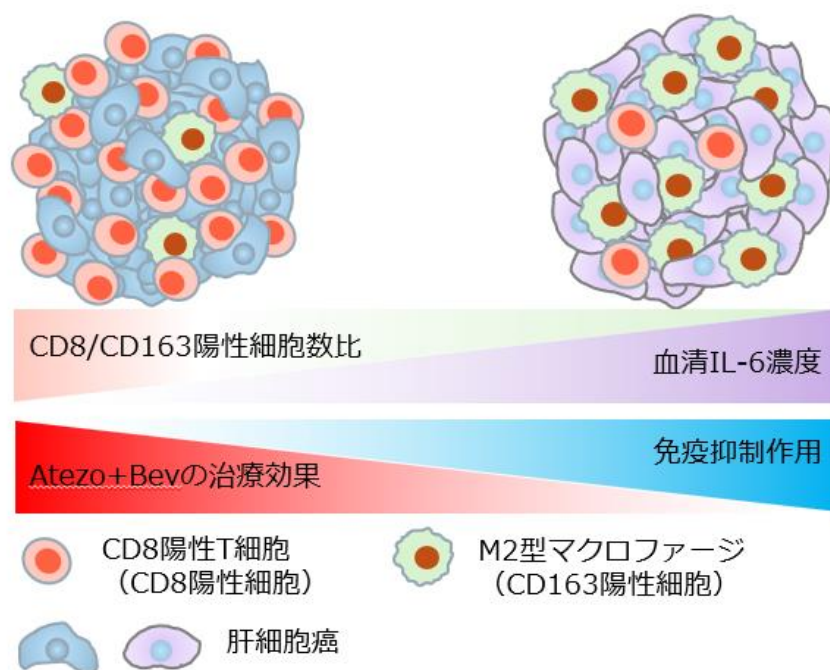


図 1 研究成果をまとめた模式図

血清 IL-6 濃度が高い症例ほど腫瘍内の腫瘍随伴マクロファージの一つである M2 型マクロファージ（CD163 陽性細胞）の浸潤が CD8 陽性 T 細胞（CD8 陽性細胞）の浸潤と比べ、相対的に強くなることで、腫瘍に対する免疫力は抑制され、Atezo+Bev の治療効果は低下すると考えられます。

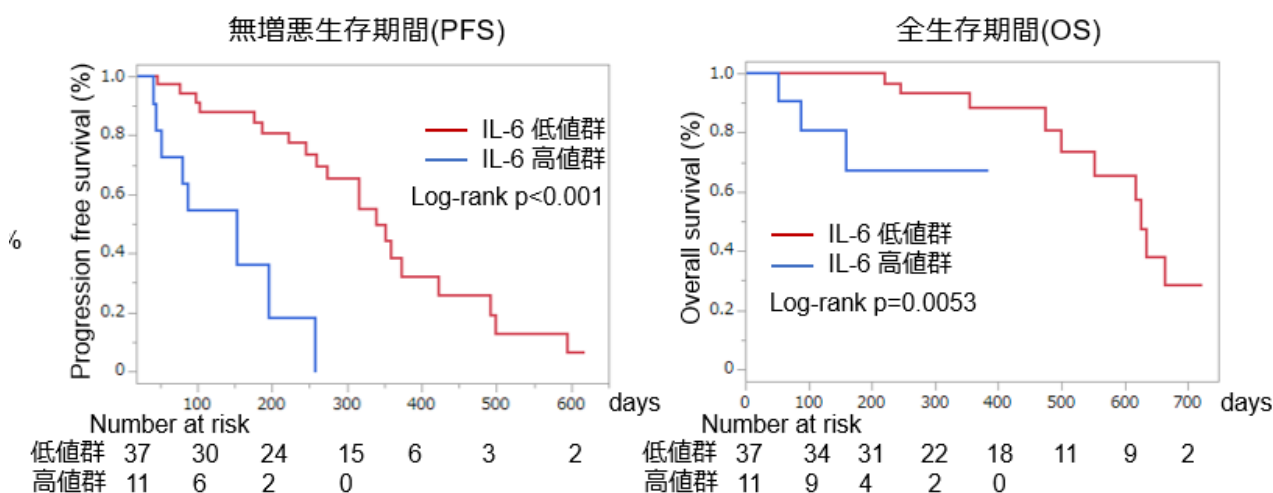


図 2 Atezo+Bev 治療における血清 IL-6 の高低別の無増悪生存期間と全生存期間の比較

無増悪生存期間（左図）、全生存期間（右図）いずれも血清 IL-6 高値の症例では低値の症例より生存期間が有意に低下しています。

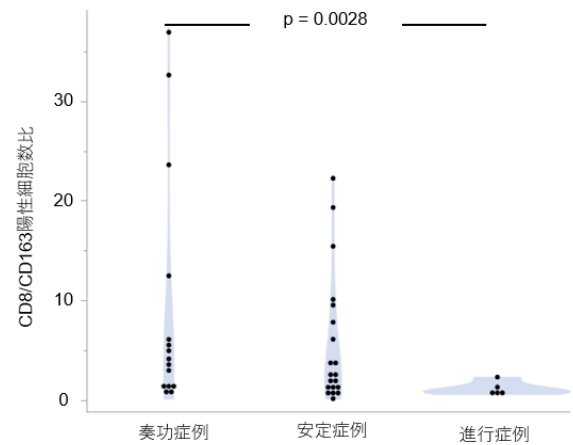
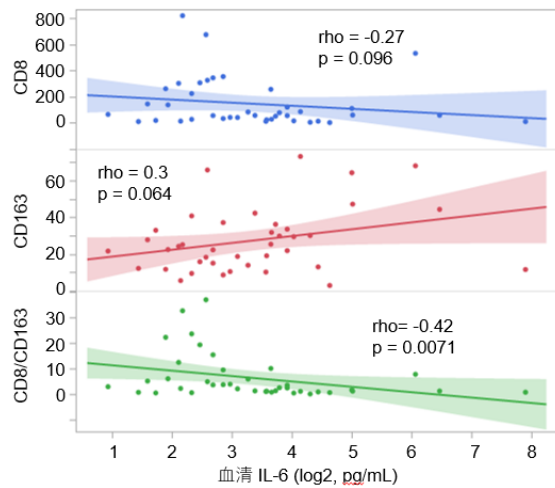


図3 血清 IL-6 と治療効果別に見た肝腫瘍組織内浸潤 CD8・CD163 陽性細胞数の比較

血清 IL-6 高値となると抗腫瘍効果を有する CD8 陽性 T 細胞浸潤は低下し、腫瘍促進作用を有する M2 型マクロファージ (CD163 陽性細胞) 浸潤は亢進します。CD8/CD163 陽性細胞数比で評価するとその傾向はより明らかとなります。更に治療効果別で評価すると、治療効果を有していた症例 (CR/PR) と治療効果が得られなかった症例 (PD) を比較すると、治療効果が得られなかった症例で CD8/CD163 陽性細胞数比は有意に低下します。

【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 消化器内科学 講師 大野敦司
Tel : 082-257-5191 FAX : 082-257-5194
E-mail : atsushi-o@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 5枚（本票含む）