

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09431

研究課題名(和文)自己免疫性下垂体疾患の発症メカニズムの解明と臨床応用

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism and clinical application of autoimmune pituitary disease

研究代表者

井口 元三 (IGUCHI, GENZO)

神戸大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60346260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性下垂体疾患の患者を集積して、抗PIT-1抗体症候群で一例の男性症例と、世界で初めての女性症例一例を加え、合計5症例を報告した。また、IgG4関連下垂体炎が、IgG4関連自己免疫性膵炎症例の5%に合併することを明らかにした。抗PIT-1抗体症候群患者の全例に胸腺腫瘍を新たに見出し、胸腺腫瘍細胞中にPIT-1タンパクが異所性に発現していることが原因であることを証明した(Sci Rep.2017)。この事から、自己免疫性下垂体疾患の原因として、腫瘍随伴症候群のメカニズムが関与する「胸腺腫関連自己免疫性下垂体疾患」という全く新しい概念を提唱した。

研究成果の概要(英文)：We collected a patient with autoimmune pituitary disease, reported one case of male and one case of female case with anti-PIT-1 antibody syndrome, and reported a total of 5 cases. It also revealed that IgG4-related hypophysitis is associated with 5% of IgG4 associated autoimmune pancreatitis. Thymomas were found in all patients with anti-PIT-1 antibody syndrome and proved to be due to ectopic expression of PIT-1 protein in thymoma cells (Sci Rep. 2017). From these result, we proposed a novel concept of thymoma-associated autoimmune disease as a cause of autoimmune pituitary disease.

研究分野：内分泌学

キーワード：自己免疫性下垂体疾患 抗PIT-1抗体症候群 腫瘍随伴症候群

1. 研究開始当初の背景

「下垂体機能低下症」を含む間脳下垂体機能障害が特定疾患治療研究事業の指定に追加され、医療費助成が施行されていることから明らかのように、下垂体機能低下症の原因解明および治療法樹立の重要性が社会的にも高まっている。下垂体機能低下症は多岐にわたるが、自己免疫性下垂体疾患を代表とした原因のハッキリしないものが多いことから満足できる診断・治療が行えないのが現状であり、また確定診断として侵襲の大きい「下垂体生検」が必要とされる場合が少なく、臨床現場での大きなジレンマとなっている。したがって自己免疫性下垂体疾患の原因解明、非侵襲的検査の開発および適切な治療法の開発が切に望まれるのは至極当然のことである。しかしながら、これまでの自己抗体の特異性や疾患関与性についてはまだまだ議論が多く臨床応用には程遠い。

申請者らは、後天性 GH、PRL、TSH 欠損症を呈した症例において下垂体特異的転写因子 Pit-1 (pituitary-specific transcription factor-1) に対する自己抗体を見出し、新たな疾患カテゴリーとして報告してきた (JCI 2011)。この成果は最新版の Williams の教科書にも新たな疾患概念として新規に記載されている。この新規自己抗体を解析する過程において、患者血中に PIT-1 に反応する細胞障害性 T 細胞 (CTL) を認めたことから、自己抗体による液性免疫ではなく、細胞性免疫が発症メカニズムであることを新たに見出した (JCEM 2014)。

2. 研究の目的

本研究では、これまで申請者らが見出した細胞障害性 T 細胞による自己免疫性下垂体炎発症メカニズムの解析結果を踏まえて、自己免疫性下垂体疾患の新たな診断・治療方法への臨床応用に展開することを目的とする。

3. 研究の方法

これまで自己免疫性下垂体疾患の解析の大きな問題点として、病態を検討するに足る症例数が不足していることが挙げられる。この問題を解決するために、申請者らの施設において下垂体機能低下症患者 170 名の全リストを作成して詳細にカテゴライズをおこなった。作成したデータベースを基に、抗 PIT-1 抗体症候群症例および最近報告が増えつつある免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎症例の解析を行った。

自己免疫性下垂体疾患の原因と考えられている IgG4 関連下垂体炎患者の検討として、神戸大学医学部附属病院の消化器内科と連携して IgG4 関連疾患の代表である IgG4 関連

自己免疫性膵炎患者において下垂体機能のスクリーニング検査を行った。

抗 PIT-1 抗体症候群の発症メカニズムに関して、以前から PIT-1 タンパクに対する免疫寛容の破綻が推測されていた。抗 PIT-1 抗体症候群患者の胸腺腫瘍細胞中に PIT-1 が異所性に発現しているかを RT-PCR、免疫染色、ウエスタンブロッティングを用いて解析した。

抗 PIT-1 抗体症候群の患者胸腺摘出術後に抗 PIT-1 抗体の力価と PIT-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) が変化するか検討するために、抗体の力価をウエスタンブロッティングで経時的に解析および CTL を患者サンプルを用いた ELISPOT アッセイを用いて検討した。

さらに核内転写因子である PIT-1 が細胞表面に HLA と共に抗原提示をするかに関してこれまで全く不明であったため、2 分子のタンパク間の結合を高感度に検出できる Proximity Ligation Assay を用いて検討した。

4. 研究成果

神戸大学医学部附属病院の消化器内科と連携して IgG4 関連疾患の代表である IgG4 関連自己免疫性膵炎患者において下垂体機能のスクリーニング検査を行い、IgG4 関連自己免疫性膵炎症例の 5% に IgG4 関連下垂体炎が合併していることを報告した。また、IgG4 関連下垂体炎は下垂体炎全体の 30% を占めており、決してまれではないことが明らかになった。(第 28 回 日本間脳下垂体腫瘍学会 2018)

また、薬剤誘発性自己免疫性下垂体疾患として免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎の症例解析をおこなった。これまで報告のなかった PD-L1 抗体による下垂体炎症例を世界で初めて 2 例報告した。(J Endocr Soc. 2017)

抗 PIT-1 抗体症候群患者の解析に関して、本研究期間中に一例の男性症例の追加と、世界で初めての女性症例一例を加えて、合計 5 症例を報告した。男性のみにこの症候群が発症すると考えられていたが、この発見により性差に関しての新たな知見が得られた。

また、抗 PIT-1 抗体症候群の発症メカニズムに関してはこれまで不明であったが、以前から PIT-1 タンパクに対する免疫寛容の破綻が推測されていた。本症候群患者の全例に胸腺腫瘍を新たに見出し、さらに胸腺腫瘍細胞中に PIT-1 タンパクが異所性に発現していることを新たに見出した。症例を詳細に解析し患者胸腺摘出術後に抗 PIT-1 抗体の力価の低下と PIT-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の低下を証明した (Sci Rep. 2017)。

核内に局在する転写因子である PIT-1 が細胞表面に HLA と共に抗原提示をするかに関してこれまで全く不明であったが、実際に提示されることを示し、PIT-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) による細胞障害メカニズムの妥当性を証明した。

これらの新たな知見は、自己免疫性下垂体炎の原因として「腫瘍随伴症候群」と同様のメカニズムが関与している可能性を示し、「胸腺腫関連自己免疫性下垂体疾患」という、これまでにない全く新しい疾患概念を提唱することが出来た。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Kanie K, Iguchi G, Bando H, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y. Two Cases of Atezolizumab-Induced Hypophysitis. **J Endocr Soc**. 査読あり 2: 2017: 91-95 DOI:10.1210/js.2017-00414

Bando H, Iguchi G, Okimura Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Fukuoka H, Mokubo A, Tojo K, Maniwa Y, Ogawa W, Takahashi Y. A novel thymoma-associated autoimmune disease: Anti-PIT-1 antibody syndrome. **Sci Rep**. 査読あり 20; 2017. 43060-43067. DOI: 10.1038/srep43060.

Iguchi G, Bando H, Takahashi Y. A Novel Clinical Entity of Autoimmune Endocrinopathy: Anti-PIT-1 Antibody Syndrome. **Front Horm Res**. 査読あり 48: 2017: 76-83. doi: 10.1159/000452907.

坂東弘教, 井口元三, 高橋 裕, 抗 PIT-1 抗体症候群 下垂体機能低下症をきたすわが国発のあらたな疾患概念 医学のあゆみ 査読なし 257 巻, 2016, 1256 - 1258

Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, Takahashi Y. A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis. **Pituitary** 査読あり 18; 2015: 722-730

Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka-Takeno R, Takahashi Y Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity

leading to hypopituitarism. **Pediatr Endocrinol Rev**. 査読あり 12; 2015: 290-296

〔学会発表〕(計 15 件)

Bando H, Iguchi G, Kanie K, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y. A novel pathogenesis of isolated ACTH deficiency: Paraneoplastic syndrome. **ENDO 2018 第 100 回米国内分泌学会議(国際学会)2018.3.19、シカゴ(アメリカ)**

井口元三, 坂東弘教, 高橋 裕 シンポジウム 5 自己免疫性下垂体疾患の診断と治療 自己免疫性下垂体疾患の新たな病態 第 28 回日本間脳下垂体腫瘍学会 2018.2.10、アクトシティ浜松(静岡県)

蟹江 慶太郎, 井口 元三, 坂東 弘教, 立花 真理子, 金谷 雅之, 山田 倫子, 藤田 泰功, 小武 由紀子, 吉田 健一, 松本 隆作, 福岡 秀規, 小川 涉, 高橋 裕 当院で経験した免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎の 8 例 第 27 回日本内分泌学会 臨床内分泌代謝 Update 2017.11.24, 神戸国際展示場(兵庫県)

坂東弘教, 井口元三, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 小武由紀子, 吉田健一, 松本隆作, 隅田健太郎, 福岡秀規, 小川涉, 高橋 裕 肺大細胞神経内分泌癌を合併した傍腫瘍症候群としての ACTH 単独欠損症の一例 第 27 回日本内分泌学会 臨床内分泌代謝 Update 2017.11.24, 神戸国際展示場(兵庫県)

坂東 弘教, 井口 元三, 小武 由紀子, 吉田 健一, 松本 隆作, 隅田 健太郎, 西澤 衡, 福岡 秀規, 犬塚 恵, 李保 敦子, 東條 克能, 小川 涉, 高橋 裕 抗 PIT-1 抗体症候群の発症機序の解明(若手研究奨励賞(YIA)) 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017.4.21, ロームシアター京都(京都府)

井口元三, 坂東弘教, 高橋 裕 シンポジウム 21 IgG4 関連疾患の基礎と臨床 IgG4 関連下垂体炎の病態、診断と治療 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017.4.21, ロームシアター京都(京都府)

井口元三, 坂東 弘教, 福岡 秀規, 高橋 裕 CPC / 症例検討 2 視床下部下垂体の炎症性疾患 下垂体自己免疫の新たな病態 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017.4.21, ロームシアター京都(京都府)

坂東 弘教, 井口 元三, 小武 由紀子, 吉田 健一, 松本 隆作, 隅田 健太郎, 西澤 衡, 福岡 秀規, 犬塚 恵, 李保 敦子, 東條

克能, 小川 涉, 高橋 裕、下垂体機能低下症を呈する「抗 PIT-1 抗体症候群」4 例の臨床的検討 第 26 回臨床内分泌代謝 Update 2016.1.19、大宮ソニックシティ (埼玉県)

高橋 隆, 福岡 秀規, 坂東 弘教, 山田 倫子, 岡田 裕子, 井口 元三, 小川 涉, 高橋 裕、特発性後天性全身性無汗症に中枢性尿崩症を合併した一例 第 26 回臨床内分泌代謝 Update 2016.1.19、大宮ソニックシティ (埼玉県)

坂東 弘教, 井口 元三, 福岡 秀規, 小武 由紀子, 吉田 健一, 松本 隆作, 隅田 健太郎, 西沢 衡, 高橋 路子, 杵保 敦子, 東條 克能, 小川 涉, 高橋 裕、抗 PIT-1 抗体症候群は新たな胸腺腫関連自己免疫疾患である 第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016.4.22、国立京都国際会館 (京都府)

高橋 裕, 坂東 弘教, 福岡 秀規, 井口 元三、新たな下垂体炎、視床下部自己抗体疾患 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念「抗 PIT-1 抗体症候群」第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016.4.22、国立京都国際会館 (京都府)

高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明 第 31 回 東北支部学術集会 2015.10.31、青森市民ホール (青森県)

高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念とその発症機序の解明 第 42 回日本神経内分泌学会 2015.9.19、仙台市戦災復興記念館 (宮城県)

高橋 裕 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念の発見とその発症機序の解明 第 15 回日本内分泌学会四国支部学術集会 2015.9.5、高知大学医学部岡豊キャンパス (高知県)

坂東 弘教、井口 元三、福岡 秀規、吉田 健一、松本 隆作、隅田 健太郎、西沢 衡、高橋 路子、東條 克能、小川 涉、高橋 裕 新規胸腺腫関連自己免疫疾患としての「抗 PIT-1 抗体症候群」第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015.4.24、ホテルニューオータニ 東京 (東京都)

〔図書〕(計 1 件)

Iguchi G, Bando H, Takahashi Y, A Novel Clinical Entity of Autoimmune Endocrinopathy: Anti-PIT-1 Antibody Syndrome. Karger, Frontiers in Hormone Research Endocrine Immunology 2016 180 (76-83)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌学分野 神経内分泌研究グループ

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/activity/acti-04.html>

胸腺腫による新たな自己免疫性下垂体疾患を発見 自己免疫発症メカニズムの解明につながる

http://www.kobe-u.ac.jp/NEWS/research/2017_02_21_01.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井口 元三 (IGUCHI, Genzo)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 60346260

(2) 研究分担者

高橋 裕 (TAKAHASHI, Yutaka)
神戸大学・医学研究科・准教授
研究者番号 : 70301281

(3) 連携研究者

()
研究者番号 :

(4) 研究協力者

()