

令和元年5月21日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19552

研究課題名(和文)免疫チェックポイント阻害剤の副作用として発症する下垂体炎の病態解明と診断法の開発

研究課題名(英文) Research for the pathogenesis of hypophysitis induced by immune checkpoint inhibitors

研究代表者

岩間 信太郎 (Iwama, Shintaro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：00733536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、免疫チェックポイント阻害薬による有害事象(免疫関連有害事象；irAEs)の中でも、下垂体に炎症を生じる新たなモデルマウスの開発を行った。また、下垂体炎以外の内分泌有害事象として甲状腺炎を発症するモデルマウスの開発も検討した。その結果、抗PD-1抗体により甲状腺炎を発症する新しいモデルマウスの開発に成功した。本モデルを用いた検討で、甲状腺炎組織におけるPD-1およびPD-L1を発現する細胞を解明した。この成果は、免疫チェックポイント阻害薬によるirAEsの発症機構の解明に繋がる可能性だけでなく、内分泌臓器に生じる自己免疫疾患の発症機構の解明にも繋がる可能性が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫チェックポイント阻害剤(抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体)は、進行悪性腫瘍で有効性が報告されているが、一方で下垂体炎を含む免疫関連副作用(irAEs)が発症することが問題となっている。内分泌関連の副作用として下垂体炎と甲状腺炎の頻度が高い。

本研究では、内分泌irAEsとして下垂体炎および甲状腺炎のマウスモデルの開発に取り組んだ。その結果、抗PD-1抗体により甲状腺炎を発症する新たなマウスモデルの開発に成功し、甲状腺炎組織におけるPD-1およびPD-L1を発現する細胞を解明した。甲状腺irAEsの発症機序の解明は、他のirAEsおよび自己免疫疾患の病態解明につながる可能性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to make a novel mouse model for hypophysitis which is one of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitors through the repeated injection with anti-CTLA-4 antibody or anti-PD-1 antibody. We also tried to make a mouse model for thyroiditis as another irAEs model. Finally, we established a novel mouse model which developed destructive thyroiditis after the administration of anti-PD-1 antibody. Using this model, we clarified the cells expressing PD-1 and PD-L1 in the inflamed thyroid glands. These findings lead to clarify not only the pathogenesis of irAEs induced by immune checkpoint inhibitors but also the mechanisms of autoimmune diseases in endocrine organs.

研究分野：内分泌学

キーワード：免疫関連有害事象 抗PD-1抗体 抗CTLA-4抗体 甲状腺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害剤(抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体)は、進行悪性腫瘍に対して有効な抗腫瘍効果が示され、適用が拡大されている。その一方で、全身の様々な臓器において、自己免疫性の炎症が関与すると考えられる免疫関連副作用(irAEs)が発生することが問題となっている。irAEsは、肺、消化管、肝臓、神経、筋、内分泌器官などで認められ、内分泌irAEsとして下垂体機能低下症、甲状腺機能異常症、副腎皮質機能低下症、副甲状腺機能低下症、1型糖尿病が知られている。irAEsは、適切に対処されなければ重篤な転帰を辿る可能性があるため、その発症機序の解明は極めて重要であるが、その詳細は明らかではない。

我々はこれまでに免疫チェックポイント阻害剤の一つである抗CTLA-4抗体による下垂体炎マウスモデルを開発し、内分泌irAEsの研究を行ってきた。本研究では、上記モデルとは別の抗PD-1抗体による内分泌irAEsマウスモデルの開発を試みた。

2. 研究の目的

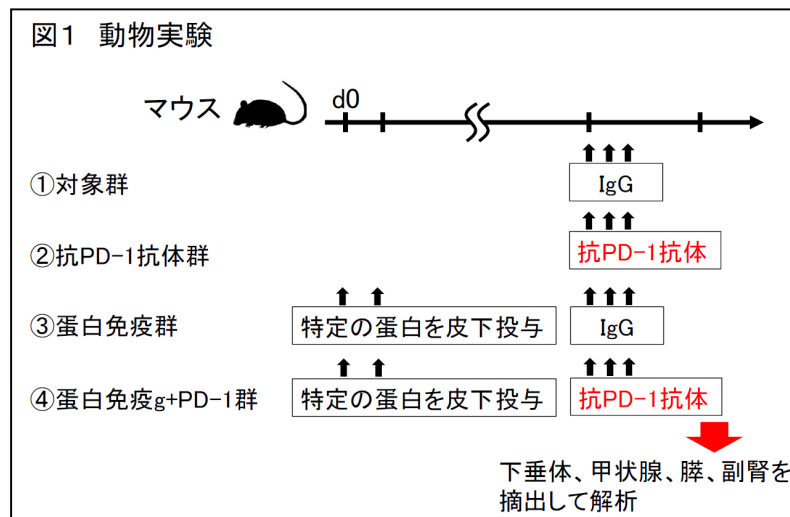
免疫チェックポイント阻害剤の投与により発症する下垂体炎、甲状腺炎を含む内分泌irAEsのマウスモデルの開発を行い、発症機序を解析する。

3. 研究の方法

(1) これまでに開発した抗CTLA-4抗体誘発下垂体炎マウスの作成法に従い、本研究では、抗PD-1抗体を様々なストレインのマウスに投与し、下垂体、甲状腺、副腎皮質、膵、副腎を摘出して病理組織学的解析を行った(図1、)。

(2) 予め各臓器由来の蛋白を免疫した後に抗PD-1抗体を投与し、上記の内分泌器官について同様に病理組織学的解析を行った(図1、)。

(3) 炎症が認められた甲状腺組織において炎症細胞の特徴を解析し、それらの細胞におけるPD-1、PD-L1発現を解析した。



4. 研究成果

(1) 抗PD-1抗体を連続投与し、下垂体、甲状腺、副腎皮質、膵、副腎の病理組織学的解析を行った結果、炎症細胞浸潤は認められなかった。

(2) 予め甲状腺由来蛋白を皮下投与した後に抗PD-1抗体を投与した結果、破壊性甲状腺炎が認められた。

(3) 抗PD-1抗体により甲状腺炎が認められた甲状腺組織を用い、病理組織学的解析およびフローサイトメトリーで炎症細胞の特徴を解析した。その結果、甲状腺にはCD8陽性T細胞、CD4陽性T細胞、B細胞、マクロファージなどの浸潤が認められた。これらの細胞の一部においてPD-1およびPD-L1の発現が認められた。

以上の通り、本研究では、抗PD-1抗体関連甲状腺炎マウスモデルの開発に成功し、炎症発症臓器におけるPD-1およびPD-L1を発現する細胞が明らかとなった。この結果は、免疫チェックポイント阻害薬によるirAEsの発症機序の解明に繋がる可能性だけでなく、内分泌臓器に生じる自己免疫疾患の発症機序の解明にも繋がる可能性が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16件)

Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, Yamazaki N, Kitano S, Yamamoto N, Ohe Y. (2018) Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci* 109: 3583-3590.

(査読あり)

Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Kiyoi H, Gotoh M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. (2018) Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. J Endocr Soc 2: 241-251. (査読あり)

Yasuda Y, Iwama S, Kiyota A, Izumida H, Nakashima K, et al., (2018) Critical role of rabphilin-3A in the pathophysiology of experimental lymphocytic neurohypophysitis. The Journal of pathology 244: 469-478. (査読あり)

岩間信太郎、有馬寛

がん免疫療法の躍進 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害・下垂体炎
医学のあゆみ 第263巻1 p.115-119 (2018年9月) (査読なし)

小林朋子, 岩間信太郎, 有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害
診断と治療 106(9): 1127 -1132 2018 診断と治療社 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害剤による下垂体・副腎障害
内分泌・糖尿病・代謝内科/科学評論社 47(5) 402-405 2018.11 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

抗 PD-1 抗体による甲状腺障害の特徴と高リスクマーカー
腫瘍内科/科学評論社 22(2), 156-160, 2018-08 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害と下垂体障害
臨床免疫・アレルギー科/科学評論社 69(6), 558-562, 2018-06 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害
最新医学/最新医学社 73(5), 693-700, 2018-05 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害剤による内分泌有害事象
がん免疫療法 2018年3月号 (Vol.2 No.1) 20-24 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌副作用
Keynote R・A (2187-9680)5巻3号 Page114-120(2017.12) (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害・下垂体炎
医学のあゆみ 第263巻1 p.109-113 (2017年10月7日号) (査読なし)

小林朋子, 岩間信太郎、安田康紀、岩田尚子、梶村益久、安藤雄一、秋山真志、長谷川好規、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害 (臨床研究第一報)
日本内分泌学会雑誌 Vol. 93(2017) No. S.Update p70-72 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

特集:免疫チェックポイント阻害療法の副作用と対策マネジメント 抗 CTLA-4 抗体療法による下垂体障害
医学のあゆみ 第261巻12 p.1137-1141 (2017年6月17日号) (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の臨床とそのメカニズム
日本臨床免疫学会会誌 (Vol. 40 No. 2) p. 90-94, 2017 (査読なし)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害療法における免疫性有害事象
カレントセラピー 35(2): 161 -165, 2017.2 ライフメディコム (査読なし)

[学会発表](計 27件)

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害療法における内分泌障害の病態とバイオマーカー
第33回日本臨床リウマチ学会(招待講演)
2018年

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬と下垂体障害
第28回臨床内分泌代謝Update(招待講演)
2018年

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症、甲状腺機能異常症の特徴と発症機構
第18回日本内分泌学会東海支部学術集会 JESWeCan セミナー (招待講演)
2018年

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害、甲状腺障害
第36回内分泌代謝学サマーセミナー(招待講演)
2018年

安田康紀, 岩間信太郎, 杉山大介, 奥地剛之, 岡田則男, 小林朋子, 西川博嘉, 有馬寛
抗PD-1抗体誘発甲状腺炎マウスモデルの開発と病態の解析
第36回内分泌代謝学サマーセミナー
2018年

Shiro Kimbara, Yutaka Fujiwara, Shintaro Iwama, Ken Ohashi, Aya Kuchiba, Hiroshi Arima, Naoya Yamazaki, Shigehisa Kitano, Noboru Yamamoto, Yuichiro Ohe
Association of preexisting thyroid autoimmunity with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab.
2018 ASCO Annual Meeting(国際学会)
2018年

Shintaro Iwama, Hiroshi Arima

Mechanisms and managements of adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in pituitary and thyroid glands
Anti-Cancer Treatment Japan(招待講演)(国際学会)
2018年

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害・副腎障害
第91回日本内分泌学会学術総会(招待講演)
2018年

Tomoko Kobayashi, Shintaro Iwama, Yoshinori Yasuda, Norio Okada, Hiroshi Arima
Destructive Thyroiditis Induced By Nivolumab Is Associated With Positive Antithyroid Antibodies At Baseline: A Prospective Study.
ENDO 2018(国際学会)
2018年

Yoshinori Yasuda, Shintaro Iwama, Tomoko Kobayashi, Norio Okada, Hiroshi Arima
Changes In Thyroid Ultrasonography In Patients With Destructive Thyroiditis Induced By Nivolumab.
ENDO 2018(国際学会)
2018年

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害への対応
第55回日本癌治療学会学術集会(招待講演)

2017 年

岩間信太郎

The Year in Neuroendocrinology 2017 (臨床編)

第 44 回日本神経内分泌学会学術集会 (招待講演)

2017 年

岩間信太郎、有馬寛

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害・下垂体炎

第 45 回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)

2017 年

岩間信太郎

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌系免疫関連副作用

第 29 回日本内分泌外科学会総会 (招待講演)

2017 年

〔図書〕(計 2 件)

岩間信太郎、有馬寛

下垂体炎 ここが知りたい! 内分泌疾患診療ハンドブック

中外医学社 160~168 2018 年

岩間信太郎、有馬寛

異所性 ADH 産生腫瘍 別冊日本臨床 内分泌症候群 (第 3 版) IV

日本臨床社 306~309 2018 年

〔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:

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:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

