

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18007

研究課題名(和文)免疫チェックポイント阻害薬投与患者における1型糖尿病の発症予測の確立

研究課題名(英文) Establishment of the prediction of type 1 diabetes mellitus onset in the patient administered immune checkpoint inhibitor.

研究代表者

藤田 有可里 (Fujita, Yukari)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：60837003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：PD-1抗体治療後に1型糖尿病を発症した3症例(T1D)、PD-1抗体治療を行うも1型糖尿病を発症しなかった3症例(non-T1D)、正常耐糖能(control)7症例の膵組織を用い、膵細胞量、膵島炎、PD-L1の発現を比較検討した。膵細胞量はT1Dで著明に低下していた。膵島炎はT1Dとnon-T1Dで認められcontrolでは見られなかった。膵細胞におけるPD-L1発現はPD-1抗体を投与された患者群(T1Dとnon-T1D)で著明に低下した。

PD-1抗体投与により膵細胞のPD-L1発現が低下し膵島炎が起こるが1型糖尿病を発症するか否かは他の要素が関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PD-1抗体の投与により、1型糖尿病非発症者においても膵細胞のPD-L1発現が低下していることが明らかとなった。ICI関連糖尿病の最大の原因であると考えられ、PD-1抗体を投与される患者では全ての患者が1型糖尿病発症の可能性を念頭に置く必要がある。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic tissues from 3 patients who developed type 1 diabetes after PD-1 antibody treatment (T1D), 3 patients who did not develop type 1 diabetes despite PD-1 antibody treatment (non-T1D), and 7 patients with normal glucose tolerance (control) were used to compare pancreatic beta cell volume, islet inflammation, and PD-L1 expression. Pancreatic β -cell volume was markedly decreased in T1D. Insulinitis was observed in T1D and non-T1D, but not in control. PD-L1 expression in pancreatic β -cells was markedly decreased in the PD-1 antibody-treated patients (T1D and non-T1D).

The results suggest that PD-L1 expression in pancreatic beta cells is decreased by PD-1 antibody treatment, resulting in insulinitis, but other factors may be involved in whether or not type 1 diabetes develops.

研究分野：糖尿病

キーワード：PD-L1の発現

1. 研究開始当初の背景

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による免疫関連有害事象の一つに 1 型糖尿病(T1D)がある。その発症頻度は、ICI 投与患者のうち 0.9 ~ 1.9%とされ、従来の劇症 1 型糖尿病(FT1D)の発症頻度に比べ 14-33 倍高く (Baden MY et al. Diabetol Int 2018)なることより、非常に注目されている。臨床的には、残存 CPR および発症時の HbA1c などの観点から、従来の急性発症 1 型糖尿病(AT1D)と FT1D のどちらにも該当しうる中間的な病態と推察されている(Imagawa A et al. J Diabetes Investig 2021)。我々は、抗 PD-1 抗体および抗 CTLA-4 抗体併用療法後に T1D を発症した 1 症例での組織学的検討結果を報告した (Yoneda S et al. Diabetes Care 2019)。しかし、ICI 関連 T1D の解析は報告数が少なく、ICI により 1 型糖尿病を発症する機序、また糖尿病を発症する患者と発症しない患者の差は歴然としない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ICI による 1 型糖尿病発症機序を明らかにし、ICI 投与患者における同糖尿病の発症予測につなげることである。

3. 研究の方法

ICI 投与後に 1 型糖尿病を発症した 3 症例、ICI 投与も糖尿病を発症しなかった 3 症例、正常耐糖能(control) 7 症例の膵組織を用いてに対し各種免疫染色を行い以下の検討を行った。

- ・ 細胞面積、細胞面積の計測
- ・ 膵島周囲における T リンパ球、マクロファージの浸潤の確認
- ・ 膵島での PD-L1 発現の確認

細胞面積並びに細胞面積は計測ソフトである WinRoof software program (Mitani Corp.)を使用した。免疫染色に使用した 1 次抗体は以下のとおりである。

Antigen	Species	Source
Insulin	Guinea pig	Dako Japan, Kyoto, Japan
Glucagon	Mouse	Sigma, Missouri, USA
Glucagon	Rabbit	ImuunoStar, Wisconsin, USA
CD3	Rabbit	Dako, Glostrup, DK
CD4	Rabbit	Abcam, Cambridge, UK
CD8	Mouse	Abcam, Cambridge, UK
CD68	Rabbit	Abcam, Cambridge, UK
PD-L1	Rabbit	Cell Signaling Technology, Massachusetts, USA

統計学的な解析は JMP Pro software にて行い p 値 < 0.05 を有意とした。

4. 研究成果

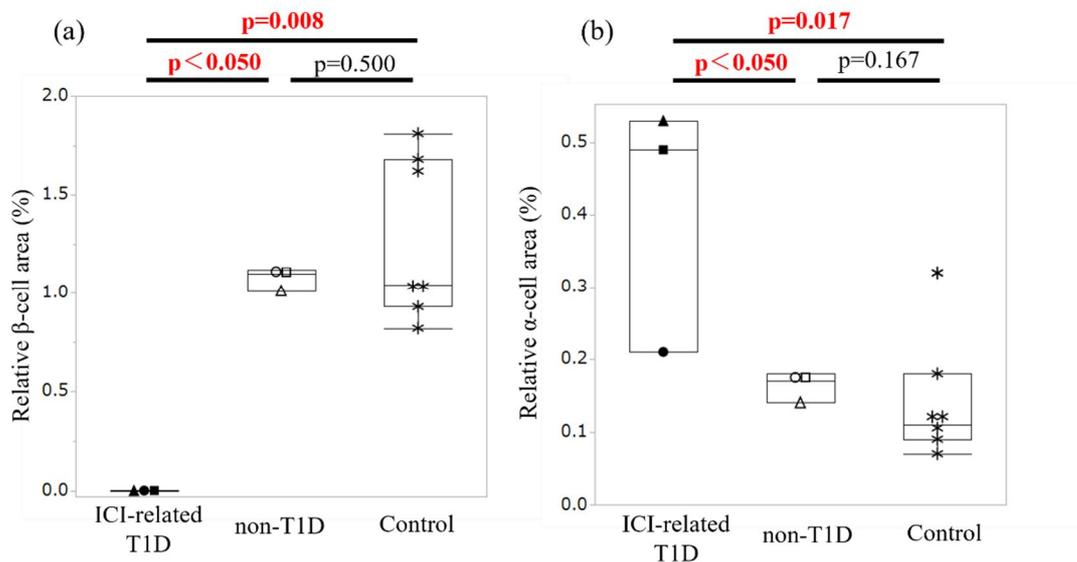
症例 1: 尿路癌多発転移に対し、ペムブロリズマブ(抗 PD-1 抗体)2 回目投与後に劇症 1 型糖尿病を発症し、その 1 か月後に原疾患にて死亡。

症例 2: 難治性ホジキンリンパ腫に対しニボルマブ(抗 PD-1 抗体)使用后 3 か月で 1 型糖尿病発症、約 1 年後に死亡した症例。

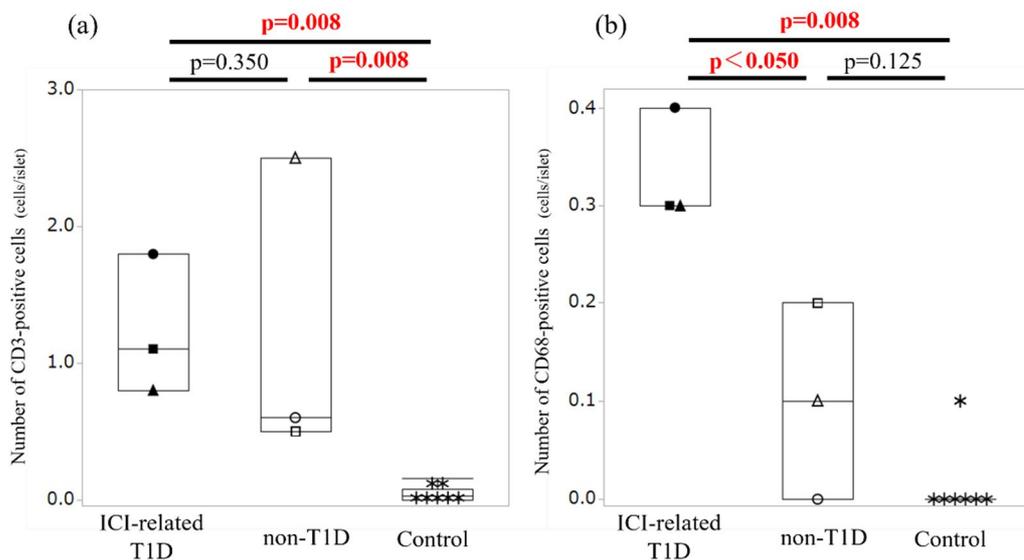
症例 3: 腎癌膵転移に対しニボルマブ(抗 PD-1 抗体)とイピリムマブ(抗 CTLA4 抗体)投与 5 か月後に劇症 1 型糖尿病を発症し、その 2 年後に膵全摘を行った症例。

HLA 検査では糖尿病発症の 3 例はいずれも 1 型糖尿病疾患感受性の HLA を保有し、糖尿病非発症の 1 例では疾患感受性と抵抗性の両方の HLA を保有していた。

1)膵島細胞量: ICI 関連糖尿病では 細胞はほぼ 0%であり non-T1D と control に比べ有意に低値であった。一方で 細胞は T1D において non-T1D と control に比べ有意に有意に多かった。

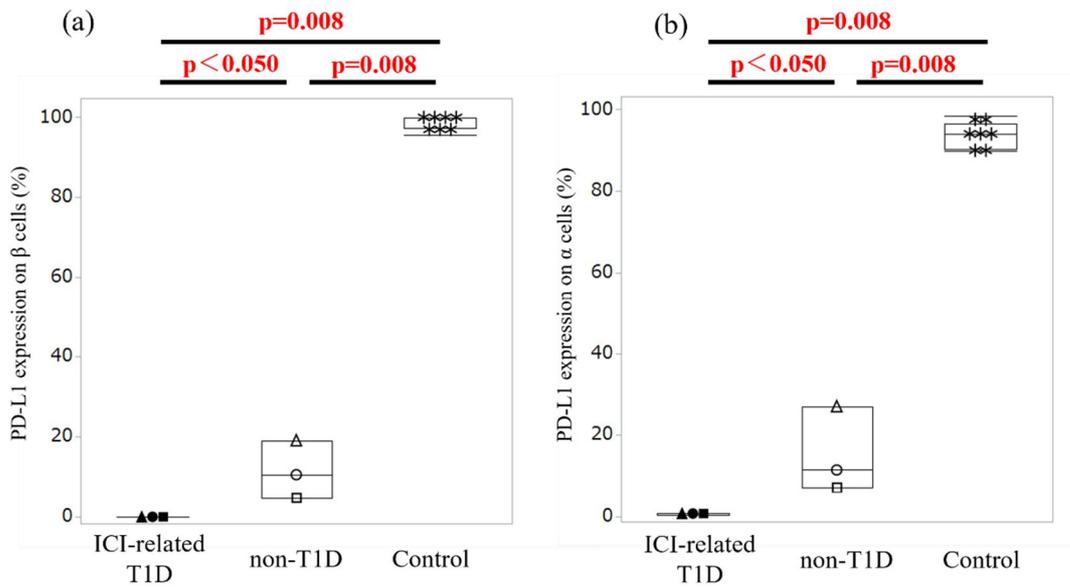


2)膵島炎:膵島周囲の T リンパ球は ICI を投与された T1D、non-T1D は control に比べ有意に多くみられたが、T1D と non-T1D の間に有意差は認められなかった。一方、マクロファージは T1D において non-T1D、control に比べ有意に多くみられた。



3)膵島細胞における PD-L1 の発現: 細胞、細胞の何れにおいても、PD-1 抗体を投与された T1D 群、non-T1D 群はいずれも PD-L1 の発現が control に比べ有意に低値であった。さらに T1D 群では

non-T1D 群と比較しても有意に PD-L1 の発現が低下していた。



4) HLA

T1D の 3 症例はいずれも 1 型糖尿病疾患感受性 HLA を保有していた (DRB1-DQB1*04:05-
*04:01/*08:02-*03:02、A24,A26、B39,B51、DR4,DR14、DRB1-DQB1*11:01-*03:01/*09:01-
*03:03)。

HLA を評価で北 non-T1D の 1 例は 1 型糖尿病の疾患感受性 HLA と抵抗性 HLA を保有していた
(DRB1-DQB1*09:01-*03:03/*08:03-*06:01)。

PD-1 抗体の投与は膵島の PD-L1 発現を低下させ T リンパ球の浸潤を惹起させ 1 型糖尿病を発症し
やすい病態となると考えられる。一方で T1D 発症者は 細胞における PD-L1 発現が非発症者よりもさ
らに低下していること、膵島周囲にマクロファージの浸潤を認めること、1 型糖尿病疾患感受性 HLA を
保有している点に違いを認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川田 哲史、米田 祥、藤田 有可里、木村 武量、福井 健司、宇野 彩、生井 一之、小澤 純二、下村 伊一郎
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬投与により1型糖尿病を発症した3症例の膵組織学的検討
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山理佐、藤田有可里、米田 祥、宇野 彩、川田哲史、小澤栄稔、細川吉弥、木村武量、福井健司、小澤純二、下村伊一郎
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病発症例の膵組織の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤純二
2. 発表標題 1型糖尿病診療 up date 1型糖尿病からのレッスン(免疫チェックポイント阻害薬治療を含む)
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山理佐
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬投与後による1型糖尿病を発症した2例の膵組織の検討
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川田 哲史、米田 祥、藤田 有可里、馬殿 恵、木村 武量、南茂隆生、宇野 彩、生井 一之、洪 陽子、植村 元秀、江口 英利、 平田 陽彦、野島 聡、森井 英一、小澤 純二、下村 伊一郎
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬関連1型糖尿病の膵組織像の検討
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関