

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18871

研究課題名（和文）CTLA4阻害剤による網膜色素上皮炎モデルの作製と病態メカニズムの解明

研究課題名（英文）Retinal damage induced by anti-CTLA4

研究代表者

向井 亮（Ryo, Mukai）

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70436327

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：我々は本研究においてCTLA4阻害剤がマウスの網膜に与える影響についてin vivoにおいて検討した。CTLA4阻害剤投与後のマウス網膜において視細胞外節に障害が出現することを光干渉断層計、組織学的検討並びに免疫組織学検討において見出した。さらには網膜色素上皮レベルでの障害を免疫組織学的検討により検出した。これらの結果は実臨床においてみられるCTLA4阻害剤投与例におけるぶどう膜・網膜レベルでの障害と相関することが示唆された。一方でそれら障害された網膜内においてT細胞が浸潤していることを免疫組織学的検討で見出しており上記の障害がCTLA4を介した免疫反応を介した障害であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、これからますますの使用の広がりが見込まれる免疫チェックポイント阻害剤の網膜への影響を明らかにしたことである。本研究を足掛かりにさらに研究を進展させ、免疫チェックポイント阻害剤使用時の網膜障害を防ぐ手立てを模索していく。

一方で、本研究の成果はマウスを用いた免疫チェックポイント阻害剤を用いたぶどう膜炎モデル作製の可能性を示したことであり、今後、本実験系での網膜障害のメカニズムを明らかにする中で、眼内免疫の機構についても検討していきたい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effects of CTLA4 inhibitors on the mouse retina in vivo. CTLA4 inhibitors caused damage to the photoreceptor outer layer of the mouse retina by optical coherence tomography, histological and immunohistochemical analysis. In addition, damage to the retinal pigment epithelium was also detected immunohistochemically. These results may correspond to the uveal and retinal lesions seen in patients treated with CTLA4 inhibitors in clinical practice. On the other hand, immunohistochemistry showed T-cell infiltration in the retina of CTLA4 inhibitor-treated patients. This suggests that the retinal damage induced by CTLA4 inhibitors is mediated by CTLA4-related immune responses.

研究分野：眼科学

キーワード：免疫チェックポイント阻害剤 網膜 ブドウ膜炎 CTLA4

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

腫瘍領域において免疫チェックポイント阻害剤は高い奏効率を有することで近年注目される治療薬であり、現在、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ、ペンブロリズマブと抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブが用いられている。現在では、悪性黒色腫に対する治療薬としての承認があるが、今後、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌へとますますの適応拡大が予想されている。一方で免疫チェックポイント阻害剤には特有の免疫関連有害事象が発生することが知られており、間質性肺疾患、大腸炎、甲状腺機能低下症、肝障害、発疹、下垂体炎、糖尿病、腎機能障害、重症筋無力症、ぶどう膜炎等、全身性の合併症の報告がある。眼局所の合併症としては、虹彩毛様体炎、視神経炎、網脈絡膜炎、Vogt-Koyanagi-Harada 病様症状を伴う症例などが報告されており、高度の視力障害を伴う例もあるようである。我々は 2017 年に悪性黒色腫の患者において、CTLA4 阻害剤投与後 2 クール目に両眼性の漿液性網膜剥離を発症した患者を経験した。この時特徴的であったのは、患者の光干渉断層計上で、広範囲に渡って、網膜色素上皮及び、網膜外層が高輝度化しており、網膜色素上皮炎の発症を強く疑わせる所見であり、こうした所見はこれまで報告されている疾患において検出されることのない所見であった。そこで今回我々は CTLA4 阻害剤が網膜色素上皮を障害するのではないかという仮説をたて、その検証を目的として、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

免疫チェックポイント阻害剤の適応の拡大が予想される中で、免疫チェックポイント阻害剤における免疫関連有害事象の眼科的マネージメントの重要性を広く知っていただく、その予防対策を検討することを目的として、本研究を実行していく。さらに本研究は CTLA4 阻害剤が誘導すると想定される免疫関連有害事象をマウスの眼内で誘発させることが可能か、つまりは CTLA4 阻害剤がマウスにおける自己免疫性ぶどう膜炎モデルとして使えるかどうかを検証することも目的としている。

## 3. 研究の方法

マウスを用いて CTLA4 阻害剤の投与を行い、網膜色素上皮炎の発生頻度、発生時期、発生様式を確認する。またこの色素上皮炎がどのような機序で生じているかを確認するために、免疫組織学的手法を用いて検討する。一方で、その発生機序を検討するために、網膜・網膜色素上皮における CTLA-4 の発現、T 細胞の侵入や網膜色素上皮細胞との相互作用、関連する炎症細胞群を明らかにする。さらにはこれらの炎症が網膜循環、脈絡膜循環にどのようなインパクトを与えるのかを検討するために、フルオレセインあるいはインドシアニングリーン蛍光造影検査、光干渉断層検査を行い網膜・脈絡膜循環動態と脈絡膜厚について検討する。

## 4. 研究成果

CTLA4 阻害剤投与後のマウス網膜において視細胞外節に障害が出現することを光干渉断層計、組織学的検討並びに免疫組織学検討において見出した。さらには網膜色素上皮レベルでの障害を免疫組織学的検討により検出した。これらの結果は実臨床においてみられる CTLA4 阻害剤投与例におけるぶどう膜・網膜レベルでの障害と相関することが示唆された。一方でそれら障害された網膜内において T 細胞が浸潤していることを免疫組織学的検討で見出し上記の障害

が CTLA4 を介した免疫反応を介した障害であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomoko Miyakubo , Ryo Mukai , Kosuke Nakamura , Hidetaka Matsumoto , Hideo Akiyama	4. 巻 12
2. 論文標題 A Case Of Ipilimumab-Induced Unusual Serous Retinal Detachment In Bilateral Eyes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Med Case Rep J.	6. 最初と最後の頁 355-361
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/IMCRJ.S225173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 向井亮
2. 発表標題 Retinal damage induced by anti-CTLA4
3. 学会等名 日本眼科学会総会
4. 発表年 2021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
---------	---------