

『 新たな疾患概念 傍腫瘍自己免疫性下垂体炎の樹立と学問体系Onco-immuno-endocrinologyの提唱 』

Establishment of new clinical entity paraneoplastic autoimmune hypophysitis and a novel discipline Onco-immuno-endocrinology

奈良県立医科大学 糖尿病内分泌内科学 教授 高橋 裕

はじめに

Physician Scientistとしての研究手法には様々なものがあり、その中でもCase-oriented research, Disease-oriented researchは非常に重要なものである。リサーチマインドを持って症例や疾患における重要なクリニカルクエスチョンや未解決の問題を明確にすること、そしてそれらを様々な研究手法によって解決して患者さんに還元していくアプローチはPhysicianとしても大切である。私たちは幸運にも新しい疾患と遭遇し、症例を集積して疾患を定義し、さらに疾患モデルを作成して発症機序を明らかにする機会を得た。またその病態に類似した疾患を明らかにして統合的な新規疾患概念を提唱するとともに、より俯瞰的な視点の重要性を認識するに至った。本講演ではその過程とそこから得られた教訓を共有することによってPhysician Scientistとしてのマインドセットをお伝えしたい。

新たな下垂体炎、抗PIT-1下垂体炎の発見と発症機序の解明

私たちは後天性にGH, PRL, TSHが特異的に欠損した1例を経験し、さらに合計3例を集積して解析した結果血中に抗PIT-1抗体が存在することを見出し、2011年に「抗PIT-1抗体症候群」と名づけて新たな疾患として報告した¹。PIT-1はGH, PRL, TSH産生細胞に必須の下垂体特異的転写因子であり、本症例ではPIT-1に対する自己免疫機序により発症したと考えられた。さらに、血中抗PIT-1抗体はマーカーであり、PIT-1を特異的に認識する細胞傷害性T細胞が成因であること²、そしてPIT-1に対する免疫寛容破綻の原因が、合併する胸腺腫におけるPIT-1の異所性発現であることを見出し、新たな胸腺腫関連自己免疫疾患として報告した³。また実際にPIT-1のエピトープがHLA Class I分子とともに抗原提示経路によるプロセスを経て下垂体細胞に提示されていること⁴、そして細胞傷害性T細胞による下垂体炎のため疾患名を「抗PIT-1抗体症候群」から「抗PIT-1下垂体炎」に変更した。その後の症例の蓄積により、胸腺腫のみならずその他の悪性腫瘍によっても引き起こされること、それらの腫瘍はやはり異所性にPIT-1を発現しており、傍腫瘍症候群として自己免疫機序を介して発症することが明らかになり診断基準を策定した^{5,6,7}。さらに疾患特異性の高いHLAを同定し、胸腺腫合併例では重症筋無力症、赤芽球癆など他の胸腺腫関連自己免疫疾患を合併する一方で、他の悪性腫瘍では抗PIT-1下垂体炎単独の発症をきたすこと、抗PIT-1下垂体炎が免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎としても発症し得ることを報告した⁷。また患者と同じHLA抗原を持った下垂体組織を患者由来iPS細胞を用いて作成、さらに特異的細胞傷害性T細胞をクローニングすることによって、共培養系による疾患モデル作成に成功し、実際に細胞傷害性T細胞による下垂体細胞傷害が本疾患の本態であることを証明した

(Kanie et al. Manuscript in submission)。このモデルは自己免疫性下垂体炎の初のin vitro疾患モデルであるだけでなく、疾患iPS細胞を用いた初の細胞性免疫疾患モデルであり、他の疾患への応用が期待される。

傍腫瘍症候群としての免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎とACTH単独欠損症免疫チェックポイント阻害薬にはPD-1/PDL-1阻害剤、CTLA-4阻害剤があり、最近併用療法も頻用されている。私たちはPD-1/PDL-1阻害剤関連下垂体炎の機序として、その一部の症例ではACTHの前駆体であるPOMCタンパクが腫瘍で異所性に発現しており、血中抗POMC抗体を認めたことから、傍腫瘍症候群として発症することを報告した⁸。

ACTH単独欠損症は中枢性副腎不全を呈する自己免疫疾患であるが、その成因は不明である。私たちは中年女性に発症したACTH単独欠損症において、合併した肺原発の大細胞神経内分泌がんが異所性にACTHの前駆体であるPOMCを発現するとともに、血中に抗POMC抗体、POMCを認識する細胞傷害T細胞を認め、傍腫瘍症候群として発症したことを報告した⁹。

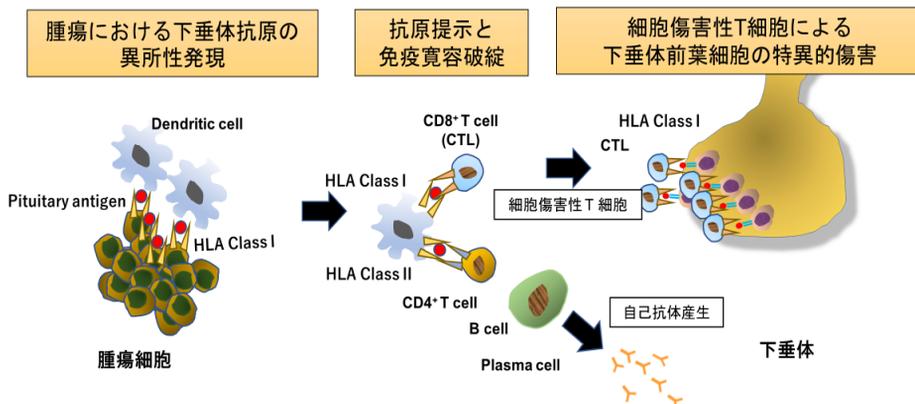
傍腫瘍自己免疫性下垂体炎とOnco-immuno-endocrinology

これらのことから抗PIT-1下垂体炎、一部の免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎やACTH単独欠損症は、合併する腫瘍における異所性下垂体抗原発現による免疫寛容破綻、細胞傷害性T細胞による特異的下垂体前葉細胞傷害という共通の機序で発症する傍腫瘍自己免疫性下垂体炎という新たな疾患概念として報告した(図)^{10,11}。最近報告した免疫チェックポイント阻害薬関連抗PIT-1下垂体炎の存在はまさにこの概念を象徴するものと考えられる⁷。傍腫瘍自己免疫性下垂体や免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎の病態を考える上で、表現型はホルモン分泌不全であるが、その原因は悪性腫瘍における異所性抗原発現であり、その機序は免疫寛容破綻による自己免疫であることから、私たちは新たな横断的学問体系Onco-immuno-endocrinologyの重要性を提唱した^{12,13}。とりわけ領域横断的な疾患の病態理解においてはOnco-immuno-endocrinologyのようにより広く俯瞰的な視点が重要だと考える。

図

傍腫瘍自己免疫性下垂体炎

- 抗PIT-1下垂体炎
- 一部のACTH単独欠損症
- 一部の免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎



おわりに

下垂体炎の新たな病態そして私たちが見出した新たな疾患からその病態、疾患モデル作成、発症機序の解明、さらに新たな疾患概念、学問体系に結びついた過程について解説した。近年、内科は臓器別の専門分化が進んでいるが、一方で横断的な疾患の診療や病態解析が疎かになりがちである。スペシャリストとして専門分野のエキスパートになることは重要だが、内科医として生体全体を包括的に理解する俯瞰的視点と病態を深く洞察する姿勢も同様に重要である¹⁴。また若いPhysician Scientist, Scientistたちがチャレンジングなプロジェクトに挑戦して新たな医学を切り拓いていくことを期待したい。

参考文献

1. Yamamoto, M. *et al.* Adult combined GH, prolactin, and TSH deficiency associated with circulating PIT-1 antibody in humans. *J Clin Invest* **121**, 113-119 (2011).
2. Bando, H. *et al.* Involvement of PIT-1-reactive cytotoxic T lymphocytes in anti-PIT-1 antibody syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, E1744-1749 (2014).
3. Bando, H. *et al.* A novel thymoma-associated autoimmune disease: Anti-PIT-1 antibody syndrome. *Sci Rep* **7**, 43060 (2017).
4. Kanie, K. *et al.* Pathogenesis of Anti-PIT-1 Antibody Syndrome: PIT-1 Presentation by HLA Class I on Anterior Pituitary Cells. *J Endocr Soc* **3**, 1969-1978 (2019).
5. Yamamoto, M. *et al.* Autoimmune Pituitary Disease: New Concepts With Clinical Implications. *Endocr Rev* **41** (2020).
6. Takahashi, Y. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. *Eur J Endocrinol* **182**, R59-R66 (2020).
Rev Endocrinol in press (2024).
7. Urai, S. *et al.* Clinical features of anti-pituitary-specific transcription factor-1 (PIT-1) hypophysitis: a new aspect of paraneoplastic autoimmune condition. *Eur J Endocrinol* **190**, K1-K7 (2024).
8. Kanie, K. *et al.* Mechanistic insights into immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis: a form of paraneoplastic syndrome. *Cancer Immunol Immunother* **70**, 3669-3677 (2021).
9. Bando, H. *et al.* Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome. *Pituitary* **21**, 480-489 (2018).
10. Bando, H., Kanie, K. & Takahashi, Y. Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: An emerging concept. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **36**, 101601 (2022).
11. Takahashi, Y. Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: a novel form of paraneoplastic endocrine syndrome. *Endocr J* **70**, 559-565 (2023).
12. Takahashi, Y. The novel concept of "Onco-Immuno-Endocrinology" led to the discovery of new clinical entity "paraneoplastic autoimmune hypophysitis". *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **36**, 101663 (2022).
13. Takahashi, Y. Onco-immuno-endocrinology: An emerging concept that links tumor, autoimmunity, and endocrine disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **36**, 101666 (2022).
14. Takahashi, Y. *et al.* Paraneoplastic autoimmune hypophysitis: lessons from the development of a new clinical entity. *Nature Rev Endocrinol* in press (2024).

Profile

- 1988年 神戸大学医学部卒業、神戸大学第3内科入局
1996年 医学博士（神戸大学）
1997年 神戸大学医学部内科学第三講座
（内分泌代謝・神経・血液腫瘍）助手
1999年-2001年
米国St.Jude Children's Research Hospital, Biochemistry:
Research fellow
2004年 神戸大学医学部附属病院 内分泌内科 講師
2014年 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学分野 准教授
2020年 奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座 教授
神戸大学医学部 客員教授、九州大学医学部 非常勤講師



受賞歴

- 第17回日本内分泌学会最優秀演題賞
第18回日本内分泌学会研究奨励賞
第19回日本間脳下垂体腫瘍学会研究奨励賞
第19回臨床内分泌Update優秀演題賞
第2回日本抗加齢学会研究奨励賞
第6回GRS-IGF-I国際学会 Plenary speaker
第18回国際内分泌学会(ISE) Plenary speaker
第25回欧州内分泌学会(ECE) Plenary speaker
第44回台湾内分泌糖尿病学会(ROC) Plenary speaker