

抗 CTLA-4 阻害抗体を用いた腫瘍免疫療法に併発する二次性下垂体炎の発症機序の解明

名古屋大学総合保健体育科学センター（センター長・押田芳治教授）の岩間信太郎（いわましんたろう）特任講師、米国ジョーンズ・ホプキンス大学の Patrizio Caturegli 准教授らの共同グループは、抗細胞傷害性 T 細胞抗原 4 (CTLA-4) 抗体を用いた腫瘍免疫療法に併発する二次性下垂体炎の発症機序を解明した。

本研究成果は、アメリカ科学振興協会 (AAAS) より発行されている科学誌『Science Translational Medicine』（4月2日付け（米国東部時間））に掲載されます。

下垂体の炎症性疾患である下垂体炎は従来稀な疾患と考えられてきたが、近年開発された進行悪性腫瘍に対する免疫療法薬の抗 CTLA-4 抗体を用いた治療に伴う副作用として高率（平均 4%）に発症することが報告され、その臨床的重症性が注目されている。下垂体炎は下垂体機能低下症を呈するため、ホルモン補充療法が永続的に必要となることが多く、診断が遅れた場合は死に至る可能性もある重篤な疾患である。一方、この二次性下垂体炎の発症機序は全く不明であった。

本研究では、ヒトで用いられる抗 CTLA-4 抗体と同等の抗体をマウスに投与することで二次性下垂体炎モデルマウスの作成に成功した。また、活性化 T 細胞や制御性 T 細胞での発現が知られている CTLA-4 が下垂体の甲状腺刺激ホルモン産生細胞およびプロラクチン産生細胞の一部において発現していることを初めて明らかにした。この知見をもとにモデルマウスの解析を進め、投与された抗 CTLA-4 抗体は直接下垂体の CTLA-4 に結合して補体を活性化し、II 型アレルギー反応を介して下垂体に炎症を惹起するという発症機序を解明した。さらに、抗 CTLA-4 抗体治療による二次性下垂体炎患者血清において、検討した全例で抗下垂体抗体が治療後に陽性化したことを見出した。この結果は、II 型アレルギー反応を軽減できる新たな抗 CTLA-4 抗体の開発による二次性下垂体炎の新規予防法および抗下垂体抗体の評価による早期診断法の確立につながる可能性があり、臨床的に非常に重要な知見である。

抗 CTLA-4 阻害抗体を用いた腫瘍免疫療法に併発する二次性下垂体炎の発症機序の解明

【ポイント】

- 二次性下垂体炎モデルマウスの開発。
- T 細胞に発現し、T 細胞活性化の抑制機能を有する細胞傷害性 T 細胞抗原 4(CTLA-4)の下
垂体における発現の同定。
- 抗 CTLA-4 抗体投与によって発症する二次性下垂体炎は抗体の下垂体への直接的な結合
によるⅡ型アレルギー反応を介した炎症であることを明らかにした。Ⅱ型アレルギー反応を
回避する手段によって二次性下垂体炎を予防できる可能性が示唆される。
- 抗 CTLA-4 抗体治療による二次性下垂体炎患者において、全例で抗下垂体抗体が陽性化し
たことを明らかにした。臨床的に、抗下垂体抗体の評価が二次性下垂体炎の早期発見に有用
である可能性が示唆される。

【概要】

名古屋大学総合保健体育科学センター（センター長・押田芳治教授）の岩間信太郎（いわましんたろう）特任講師、米国ジョーンズ・ホプキンス大学の Patrizio Caturegli 准教授らの共同グループは、抗細胞傷害性 T 細胞抗原 4(CTLA-4)抗体を用いた腫瘍免疫療法に併発する二次性下垂体炎の発症機序を解明した。本研究成果は、アメリカ科学振興協会(AAAS)より発行されている科学誌『Science Translational Medicine』（4月2日付け（米国東部時間））に掲載されます。

1. 背景

活性化 T 細胞および制御性 T 細胞に発現し、T 細胞の活性化を抑制する細胞傷害性 T 細胞抗原 4(CTLA-4)に対するモノクローナル抗体(抗 CTLA-4 抗体)は CTLA-4 を特異的に阻害することで免疫反応を活性化して抗腫瘍効果を発揮し(図 1)、転移性悪性黒色腫の治療薬として 2011 年に米国で承認された。その抗腫瘍効果の一方で、抗 CTLA-4 抗体の免疫関連有害事象として下垂体炎が高頻度(約 4%)で報告されており、臨床的に非常に注目されている。しかし、この二次性下垂体炎発症機序は不明であった。

2. 研究成果

本研究では、ヒトで用いられる抗 CTLA-4 抗体と同等の抗体をマウスに投与することで二次性下垂体炎モデルマウスを作成することに成功した。また、一般に活性化 T 細胞や制御性 T 細胞で発現が知られている CTLA-4 が下垂体の一部の甲状腺刺激ホルモン産生細胞およびプロラクチン産生細胞において発現していることを初めて明らかにした。この知見をもとにモデルマウスを用いた解析を進めた結果、投与された抗 CTLA-4 抗体は下垂体に発現する CTLA-4 に直接結合して補体を活性化し、Ⅱ型アレルギー反応を介して下垂体に炎症を惹起するという発症機序を解明した(図 1)。さらに、抗 CTLA-4 抗体治療による二次性下垂体炎患者血清において、検討した 7 例全てで抗下垂体抗体が治療後に陽性化したことを明らかにした。

3. 今後の展開

Ⅱ型アレルギー反応を軽減できる新たな抗 CTLA-4 抗体の開発によって、高率に発症する二次性下垂体炎の新規予防法が確立できる可能性および抗下垂体抗体を評価することで早期診断法を確立できる可能性が考えられる。

4. 発表雑誌：

Science Translational Medicine 2014, in press (2014 年 4 月 2 日発行予定)

Shintaro Iwama, Alessandra De Remigis, SuFey Ong, Margaret K. Callahan, Susan F. Slovin, Jedd D. Wolchok, and Patrizio Caturegli

Title: Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody

図 1. 抗 CTLA-4 抗体による抗腫瘍効果と下垂体炎発症の機序

