

がん治療薬の免疫チェックポイント阻害薬投与後に1型糖尿病を発症する原因の一端を解明

大阪大学大学院医学系研究科の米田祥特任講師、小澤純二寄附講座准教授、下村伊一郎教授（内分泌・代謝内科学）らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害薬投与後に1型糖尿病を発症する原因の一端を明らかにしました。

今回、下村教授らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害薬投与後に1型糖尿病を発症した患者さん1名の膵臓の観察を行いました。患者さんの膵臓ではインスリンを分泌する膵臓の β 細胞が著明に減少しており、膵 β 細胞近傍・膵島内および周囲、さらには外分泌領域を含む膵全体にTリンパ球が浸潤していることがわかりました。これは、免疫チェックポイント阻害薬投与により活性化されたTリンパ球が β 細胞を攻撃することで β 細胞の数が減少し、1型糖尿病の発症に至った可能性を示唆しています。さらに、ごくわずかに残存している β 細胞および膵島でPD-L1が低下していることも明らかになりました（図1）。PD-L1は、免疫チェックポイント分子の一つであるPD-1と特異的に結合し、Tリンパ球に抑制シグナルを伝達することで活性化を抑えます。今回明らかになった膵 β 細胞および膵島でのPD-L1の低下は、Tリンパ球の活性化を抑制できず、Tリンパ球による膵 β 細胞への攻撃を助長させたのではないかと考えられます。

免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞のPD-L1発現による免疫逃避機構を阻害し、Tリンパ球によるがん細胞攻撃を促進します。一方、1型糖尿病は、膵 β 細胞の絶対的減少により起こる糖尿病です。これらのことから、免疫チェックポイント阻害薬により活性化されたTリンパ球が β 細胞を攻撃したために β 細胞が減少し、さらに β 細胞でのPD-L1の低下によりTリンパ球からの攻撃を回避できなくなり、病気が引き起こされるのではないかと考えられます。

これまでに、免疫チェックポイント阻害薬投与後に1型糖尿病を発症した症例の報告はありましたが、実際に発症した患者さんの膵臓の観察により病態を解析した報告はありませんでした。今回の結果はあくまで1例の検討報告であり、今後さらなる症例の集積・検討がなされれば、免疫チェックポイント阻害薬投与により引き起こされる1型糖尿病発症の予測に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、米国科学誌「Diabetes Care」に、5月11日に公開されました。

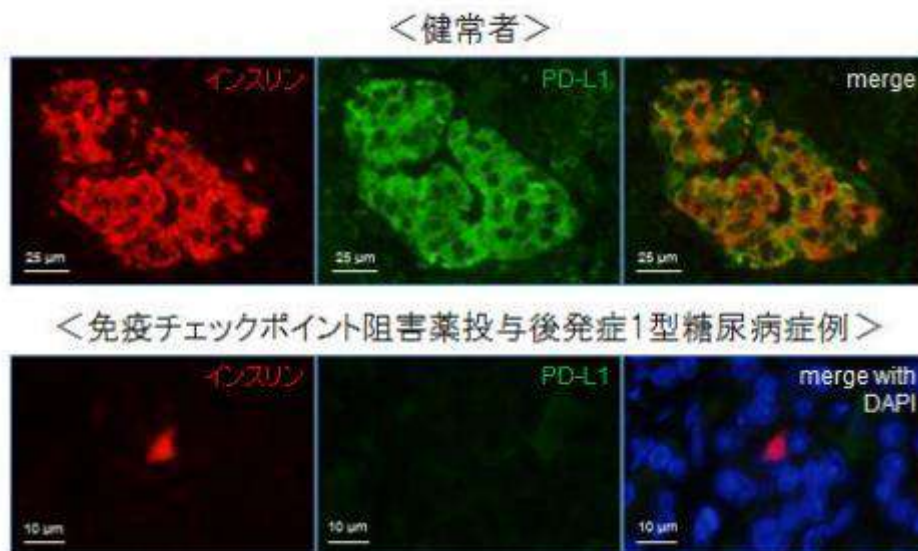


図1 健常者と投薬後発症1型糖尿病患者の膵臓の比較

健常例で β 細胞にPD-L1が認められたのに対し、免疫チェックポイント阻害薬投与後発症1型糖尿病症例では認められなかった

(日文全文 http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190605_1)