



Clinical features of anti-pituitary-specific transcription factor-1 (PIT-1) hypophysitis: a new aspect of paraneoplastic autoimmune condition

浦井, 伸

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8966号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492475>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Clinical features of anti-pituitary-specific transcription factor-1 (PIT-1)
hypophysitis: a new aspect of paraneoplastic autoimmune condition

抗 PIT-1 下垂体炎の臨床的特徴：腫瘍随伴自己免疫性下垂体炎の新たな側面

神戸大学大学院医学研究科
糖尿病・内分泌内科学
(指導教員：小川 渉 教授)

浦井 伸

【背景】

下垂体特異的転写因子(PIT-1)は、主に下垂体に発現し、成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)産生細胞の分化や維持に必須の転写因子である。

2011年我々は、PIT-1遺伝子の変異を伴わず、後天性にGH、PRL、TSH欠乏症を呈し、血中にPIT-1に対する自己抗体を有した3例を報告した。組織を観察し得た下垂体のGH、TSH、PRL産生細胞は特異的に消失し、CD8陽性T細胞の浸潤を認めたことから、下垂体に対する自己免疫学的機序がその病態として想起された。さらに2014年に、上記患者のうち1例の末梢血を用いた臨床的検討で自己抗体は病原性を認めなかった一方で、血中のPIT-1反応性T細胞が存在したことから、下垂体組織、特にPIT-1陽性細胞に対するT細胞の細胞傷害がその病因と推察された。長期フォロー中に上記3例は胸腺腫を合併し、胸腺上皮細胞内に異所性PIT-1発現を認めた。2021年には胸腺腫を伴わないその他の悪性腫瘍の患者で同様の臨床像を呈する症例が報告された。

我々のグループが新規に見出した本疾患は、抗PIT-1下垂体炎と命名され、PIT-1に対する自己免疫機序によって引き起こされる後天性下垂体機能低下症の原因として新しいカテゴリーに分類されている。

これまでの症例から、推察される臨床像はGH・PRL・TSH分泌不全症を呈し、血中に抗PIT-1抗体またはPIT-1反応性T細胞が存在し、さらに胸腺腫や悪性腫瘍が併存することが挙げられる。以上から本疾患は腫瘍随伴症候群としての病態も呈することが考えられた。

しかしながら本疾患の報告数は過去12年で9症例と多くはなく、個々の症例を個別に解析することによって、病態が次第に明らかになってきた背景から、横断的、包括的には解析されておらず、特徴的な臨床像は十分に明らかとされていなかった。

【目的】

抗PIT-1下垂体炎と診断された全症例を対象に、その臨床的特徴を明らかにする。

【方法】

2019年3月までに抗PIT-1下垂体炎の症例が7例(症例#1-7)報告された。2019年4月から2023年3月までに下垂体機能低下症の評価のため、神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科と兵庫県立加古川医療センター糖尿病・内分泌内科で精査が行われた患者合計272例のうち、2例(症例#8, #9)が新たに抗PIT-1下垂体炎と診断された。

上記合計9例(症例#1-9)を対象に臨床所見、血中の抗PIT-1抗体及びPIT-1反応性T細胞、ヒト白血球抗原(HLA)、腫瘍組織におけるPIT-1の異所性発現を含めた抗

PIT-1 下垂体炎の臨床的特徴を調査した.

電子診療録から検査所見や MRI 画像を含む臨床所見を抽出した. イムノブロッティングにより血中の抗 PIT-1 抗体の有無を検索し, 酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)による抗体価の比較を行った. 陰性対照として健常者及び胸腺腫瘍を有する患者血清を用いた. PIT-1 反応性 T 細胞の検出は酵素結合免疫スポット(ELISPOT)アッセイを用いた. さらに次世代シーケンサーを用いた HLA タイピング, 蛍光免疫染色による腫瘍組織の PIT-1 異所性発現の検出を実施した.

【結果】

対象となった日本人 9 例のうち, 7 例が男性, 年齢は 44 歳から 86 歳であった. 7 例が浮腫や疲労など中枢性甲状腺機能低下症に伴う症状を訴え, 残り 2 例は無症候性であった. 全例で GH, PRL, TSH 値は, 検出感度未満あるいは著明低値であった. MRI 検査では下垂体は 7 例が正常, 2 例が軽度の萎縮を認めた.

新たに診断した症例(#9)は, 膀胱癌に対して免疫チェックポイント阻害薬(ICI)治療後に発症した 79 歳男性であった.

4 例に胸腺腫(症例#1-3, #8)を認め, その他の症例では, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)や膀胱癌など悪性腫瘍を認めた. 胸腺腫を有する患者のみ, 複数の自己免疫疾患の併存を認めた(症例#1-3, #8).

細胞傷害性 T 細胞が拘束される HLA クラス I では, サンプル入手が可能であった全ての症例に HLA-A*24:02:01 および/または A*02:06:01 が存在した. HLA クラス II では, リンパ球性下垂体炎との関連が報告されている HLA-DR53 を 6 例中 5 例に認め, 下垂体免疫関連有害事象と関連する HLA-DR15 または DQ7 を 4 例で認めた. 血中の抗 PIT-1 抗体は, 症例#6 を除く全ての症例に存在した. 細胞傷害性 T 細胞の関与が本疾患の病態に重要な役割を果たす類推に一致して, サンプルが入手可能な全ての症例(抗 PIT-1 抗体が陰性であった症例#6 を含む)で PIT-1 反応性 T 細胞が検出された.

抗 PIT-1 下垂体炎患者の抗体価は, 陰性対照の健常者や抗 PIT-1 下垂体炎を呈していない胸腺腫瘍患者より有意に高かった. その抗体価は広範囲に分布し, 特に DLBCL を有する症例#5, 胸腺腫を有する症例#1, #3, #8 の患者で高い力価を示した.

蛍光免疫染色により, 腫瘍組織に異所性に発現した PIT-1 は, 胸腺腫および DLBCL 組織には核に加えて細胞質に認めた一方で, 膀胱癌組織では核に局在していることが明らかとなった.

【考察】

抗 PIT-1 下垂体炎の患者は, GH, PRL, TSH の欠損という同じ内分泌学的特徴を

有した。胸腺腫と悪性腫瘍が併存する症例で自己免疫素因は異なったが、どちらも腫瘍随伴症候群の形態を伴って自己免疫性下垂体炎を来した。

さらに抗 PIT-1 下垂体炎は、ICI 関連下垂体炎の亜型として発症する可能性が示された。PIT-1 は様々な腫瘍で異所的に発現することが報告されており、ICI による治療は本疾患の発症を誘発することが示唆された。後天性 GH または PRL 欠損症は、特に下垂体に明らかな異常がない患者や ICI 治療中の患者では十分に評価が行われず、結果として抗 PIT-1 下垂体炎の診断が過小評価されている可能性が考えられた。

本疾患は、腫瘍の存在に加えて、腫瘍組織の異所性 PIT-1 発現、細胞傷害性 T 細胞における HLA 拘束性など様々な要因が合わさり、発症すると考えられる。抗 PIT-1 下垂体炎の患者は HLA-A*24:02:01 もしくは A*02:06:01 を有したが、これらのアリルは日本人に多いことが報告されている。抗 PIT-1 下垂体炎の症例がこれまで日本からの報告にとどまり、症例数が限定的であることから、遺伝的素因がその原因の一つである可能性が示唆された。

血中の抗 PIT-1 抗体は、胸腺腫や DLBCL を有する症例で特に力価が高く、診断マーカーとして有用であることが示されたが、数例は抗体陰性または非常に低い力価を示し、本疾患は自己抗体のスクリーニングだけでは除外できないと考えられた。

B 型胸腺腫では、特定の胸腺プロテアソームが皮質上皮細胞に豊富に存在し、CD8 陽性 T 細胞のポジティブセレクションが行われる。またリンパ腫組織では主要組織適合性複合体(MHC)および共刺激分子を発現する免疫原性抗原提示細胞を生成し、自己免疫を引き起こすことが報告されている。対照的に、膀胱癌を含む他の一般的な悪性腫瘍では、PIT-1 は核に通常局在していると考えられる。我々は以前に核内転写因子である内因性 PIT-1 が抗原提示中にプロセッシングされ、そのエピトープが MHC クラス I 分子によって提示されることを示した。異なる腫瘍組織における抗原提示細胞による処理や局在の違いが、結果として生じる抗 PIT-1 抗体の力価の違いとして説明され得るのかもしれない。

結論として、自己免疫性下垂体炎および腫瘍随伴症候群に関する新たな洞察を提示し、抗 PIT-1 下垂体炎の臨床的特徴を明らかにした。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3393 号	氏 名	浦井 伸
論文題目 Title of Dissertation	抗 PIT-1 下垂体炎の臨床的特徴: 腫瘍随伴自己免疫性下垂体炎の新たな側面 Clinical features of anti-pituitary-specific transcription factor-1 (PIT-1) hypophysitis: a new aspect of paraneoplastic autoimmune condition		
審査委員 Examiner	主 査 松本 理 器 Chief Examiner 副 査 田守 義和 Vice-examiner 副 査 伊藤 智 雄 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

下垂体特異的転写因子(PIT-1)に対する自己免疫機序によって引き起こされる抗 PIT-1 下垂体炎は、後天性下垂体機能低下症の原因として近年新しいカテゴリーに分類されたが、本疾患の報告自体が稀で、その特徴的な臨床像は十分に明らかとされていなかった。

抗 PIT-1 下垂体炎と診断された全症例を対象に、その臨床的特徴を明らかにすることを目的に、検査所見や MRI 画像を含む臨床所見、血中の抗 PIT-1 抗体及び PIT-1 反応性 T 細胞、ヒト白血球抗原(HLA)、腫瘍組織における PIT-1 の異所性発現を含めた抗 PIT-1 下垂体炎の臨床的特徴を調査した。

対象となった日本人 9 例のうち、7 例が男性、年齢は 44-86 歳であった。7 例が中枢性甲状腺機能低下症に伴う症状を訴え、残り 2 例は無症候性であった。全例で GH, PRL, TSH 値は、検出感度未満あるいは著明低値であった。MRI 検査では下垂体は 7 例が正常、2 例が軽度の萎縮を認めた。4 例に胸腺腫を認め、その他の症例では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)や膀胱癌など悪性腫瘍を認め、胸腺腫を有する患者のみ複数の自己免疫疾患の併存を認めた。以上のことから、抗 PIT-1 下垂体炎の患者は、GH, PRL, TSH の欠損という同じ内分泌学的特徴を有し、胸腺腫と悪性腫瘍が併存する症例で自己免疫素因は異なったが、どちらも腫瘍随伴症候群の形態を伴って自己免疫性下垂体炎を来すことが明らかとなった。

サンプル入手が可能であった全ての症例で HLA-A*24:02:01 および/または A*02:06:01 が存在し、自己免疫性下垂体炎の一つであるリンパ球性下垂体炎にも関連する HLA-DR53 を 6 例中 5 例に認めた。抗 PIT-1 抗体が陰性であった症例#6 を含めてサンプルが入手可能な全ての症例で PIT-1 反応性 T 細胞が検出され、細胞傷害性 T 細胞の関与が本疾患の病態に重要な役割を果たすことが示唆された。血中の抗 PIT-1 抗体は、陰性対照の健常者や胸腺腫瘍患者より、本疾患の患者で有意に高く、診断マーカーとして有用であることが示された。腫瘍組織に異所性に発現した PIT-1 は、蛍光免疫染色で胸腺腫や DLBCL 組織には核に加えて細胞質に認めた一方で、膀胱癌組織では核に局在していることが明らかとなった。

抗 PIT-1 下垂体炎は、腫瘍の存在に加えて、腫瘍組織の異所性 PIT-1 発現、細胞傷害性 T 細胞における HLA 拘束性など様々な要因が合わさり発症すると考えられ、本検討では自己免疫性下垂体炎および腫瘍随伴症候群の側面から、その臨床的特徴を明らかにした。本研究の知見は価値ある業績であり、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。