

腫瘍・免疫・内分泌が交差する新病態の発見

執筆者

岩間 信太郎

名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

2011年、高橋裕らは、特異的な下垂体ホルモン分泌障害(GH・TSH・PRL)を呈し、血中にPIT-1(下垂体特異的転写因子)に対する自己抗体を認める新たな疾患を「抗PIT-1抗体症候群」として報告した(J Clin Invest. 2011)。その後、PIT-1に反応する細胞傷害性T細胞が疾患の本体であることが明らかとなり、「抗PIT-1下垂体炎」として再定義され、自己免疫性下垂体炎(autoimmune hypophysitis)の新たな病型として位置づけられた。

この疾患では、PIT-1が本来発現しないはずの腫瘍組織(主に胸腺腫)において異所性にPIT-1が発現し、これが免疫寛容の破綻を引き起こすことで自己免疫応答が生じると考えられている。PIT-1特異的なT細胞が前葉細胞を傷害することで、特定のホルモン分泌障害が生じるという機構が明らかになった。その後、胸腺腫に加えて、いくつかの悪性腫瘍においても同様の病態が報告され、抗PIT-1下垂体炎は「腫瘍随伴自己免疫性下垂体炎(paraneoplastic autoimmune hypophysitis)」であることが提唱された。これは、腫瘍組織における下垂体抗原の異所性発現が自己免疫反応を引き起こすという、新たな腫瘍随伴症候群として注目されている。

本疾患は、転写因子に対する自己免疫が臓器特異的内分泌疾患を引き起こすことを示した最初の例であり、自己免疫性内分泌疾患の病態理解を深める契機となった。また、その解明の過程から、「がん」「免疫」「内分泌」という3領域の学際的接点として、“onco-immuno-endocrinology”という新たな視点の重要性が提起された。

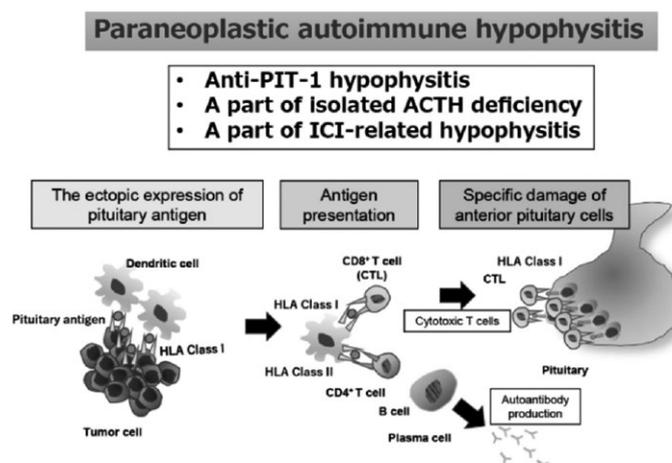


Fig. 1
The common underlying mechanisms in paraneoplastic autoimmune hypophysitis.
Tumor cells ectopically express pituitary specific antigens and autoimmunity is induced. Specific cytotoxic T cells recognize pituitary cells via specific epitopes presented with HLA class I.

図(Endocr J. 2023 Jun 28;70(6):559-565. より)

腫瘍細胞において下垂体特異的抗原が異所性に発現し、それにより自己免疫応答が誘導される。特異的な細胞傷害性T細胞が、HLAクラスI分子に提示された特異的エピトープを介して下垂体細胞を認識し、攻撃する。