

11

特集 二次性糖尿病といかに向き合うか

がん免疫療法： ヒト型抗PD-1 モノクローナル抗体に 伴う1型糖尿病

阿比留教生

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 先進予防医学講座 内分泌・代謝内科学分野

免疫チェックポイント阻害薬が登場し、これまで治療抵抗性を示していた腫瘍に対し、その劇的な腫瘍抑制効果が報告され、がん免疫療法が標準治療になりつつある。免疫チェックポイント阻害薬のひとつである完全ヒト型抗programmed cell death-1抗体（抗PD-1抗体）治療は、高い腫瘍抑制効果がみられる反面、免疫関連有害事象の発現が多く、なかでも重篤かつ致死的な副作用として1型糖尿病が注目されている。抗PD-1抗体投与後に発症した1型糖尿病は、発症後急激に膵β細胞の破壊が進行し、短期間で重篤なケトアシドーシスに陥る劇症1型糖尿病に類似した進行をとるため、外来での高血糖の問診、血糖上昇により適切に診断し、すみやかに糖尿病診療医への連携が重要である。こうした背景を受け、日本糖尿病学会は、早期発見とその後の対策についてのRecommendationを発表した。

はじめに

二次性（薬剤性）に発症する1型糖尿病として、これまでC型慢性肝炎などに対するインターフェロン治療中により誘発される1型糖尿病が注目され、Nakamuraらは、インターフェロン関連1型糖尿病の多くは、膵島関連自己抗体が陽性の、いわゆる自己免疫性1型糖尿病であることを明らかにした¹⁾。一方、1型糖尿病には、自己免疫の関与が証明されない場合も存在し、特発性（非自己免疫性）

に区別される。本邦では、発症・進行形式により、劇症、急性発症、緩徐進行の3つのサブタイプ分類が提唱され、劇症1型糖尿病は、膵島関連自己抗体が90%以上の症例で陰性であり、特発性に分類される^{2,3)}。

近年、免疫チェックポイント阻害薬が登場し、これまで治療抵抗性を示していた進行がんに対し、その劇的な腫瘍抑制効果が報告され、がん免疫療法が標準治療になりつつある。しかし、高い腫瘍抑制効果がみられる反面、Grade 3以上の重篤な有害事象も高頻度に発現することが報告され、とくに、CTLA-4阻害薬や抗PD-1/PD-L1抗体投与後の患者において、当初より懸念されていた免

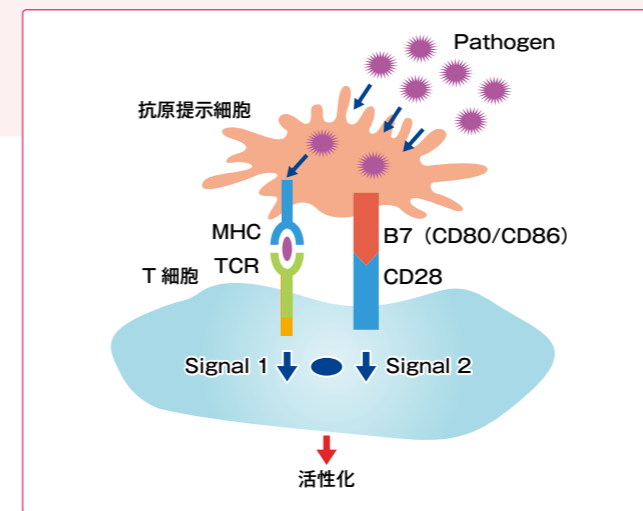


図1 T細胞活性化の陽性シグナル

T細胞は、MHC/抗原ペプチド/TCRの結合によるSignal 1と、B7分子とCD28分子の結合によるSignal 2の2つの正のシグナル伝達により活性化される。

疫関連の有害事象症例が多数報告されている。なかでも、抗PD-1/PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病では、発症後急激に膵β細胞の破壊が進行し、短期間でインスリン分泌が枯渇して重篤なケトアシドーシスに陥る劇症1型糖尿病に類似した症例の報告が多く^{4,6)}、適切に診断し、ただちにインスリン治療を開始しなければ致命的となる。

本稿では、免疫チェックポイント阻害薬の開発の経緯と、がん免疫療法としての作用機序と有害事象の現状、およびこれまでに報告された免疫チェックポイント阻害薬関連1型糖尿病の報告をもとに、臨床医が知っておくべき、その病態と対処法などについて概説する。

免疫チェックポイントとは？

細菌などの外来抗原（Pathogen）が侵入すると、その抗原を標的とするT細胞は、抗原提示細胞からの2つの陽性シグナルを受けることで活性化される。Signal 1は、抗原提示細胞上のMHCと、抗原ペプチド、およびT細胞受容体（TCR）の結合によるシグナルであり、Signal 2は、活性化された抗原提示細胞上に発現するB7分子（CD80/CD86）と、CD28分子の結合によるシグナルである（図1）。一方、免疫機構には、もともと自己抗原に反応する自己

免疫反応を防止したり、異物排除後の免疫反応を終息させたりと、過剰な反応による組織障害を防ぐための“ブレーキ機構”が備わっている。1990年代、そのブレーキ機構のひとつとして、免疫チェックポイント分子が発見され、その阻害により免疫が増強されることが報告された。なかでも、cytotoxic T-lymphocyte associate protein 4（CTLA-4）とprogrammed cell death-1（PD-1）は、T細胞上の免疫チェックポイント分子として同定され、最も研究が進んでいる分子である^{7,8)}。

CTLA-4は、リンパ節において、T細胞の活性化後に細胞上に発現し、CD28同様B7分子と結合し、負のシグナルを伝達する。B7分子のCTLA-4との結合親和性は、CD28との親和性の数十倍強いため、その陽性シグナルに強く拮抗することで過剰な免疫反応を抑制する（図2）。また、CTLA-4分子は、制御性T細胞への分化の抑制など免疫制御機構においても重要な役割を果たしている⁹⁾。

PD-1は、標的細胞に対する免疫反応局所において抑制的に働いていると考えられおり、そのLigandは、PD-L1あるいはPD-L2である。PD-LigandとPD-1が結合することで、T細胞のcell cycleは停止状態となる。さらに、T細胞が活性化すると、引き続きT細胞上のPD-1の発現が増強し、PD-L1陽性細胞のPD-L1とPD-1が結合することで、抑制シグナルを伝達するモチーフ（Immunoreceptor tyrosine based Inhibitory motif；ITIM）もチロシンリン酸化される。リン酸化ITIMに、脱リン酸化酵素であるSHP-2が結合する際、その近傍のTCRからのシグナル伝達モチーフ（Immunoreceptor tyrosine based Activation motif；ITAM）も脱リン酸化することで、抗原刺激により活性化されたT細胞を不活化すると考えられている¹⁰⁾（図2）。

免疫チェックポイント阻害薬の登場

正常な細胞が、がん細胞へと変化するのに伴い、獲得