



Title	Inflammatory Cell Infiltration Into Islets Without PD-L1 Expression Is Associated With the Development of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Patients
Author(s)	川田, 哲史
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92864
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	川田 哲史
論文題名 Title	Inflammatory Cell Infiltration Into Islets Without PD-L1 Expression Is Associated With the Development of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Patients (免疫チェックポイント阻害薬関連1型糖尿病の発症には1型糖尿病感受性遺伝子を有する患者において、PD-L1の発現がない膵島への炎症細胞浸潤が関連している)
論文内容の要旨 【目的】免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による免疫関連有害事象の一つに1型糖尿病(T1D)がある。我々は、ICI併用療法後にT1Dを発症した1症例における膵組織学的検討結果を世界に先駆けて報告した(Yoneda S. Diabetes Care 2019)。今回、既報の1例にICI投与後T1D発症例の2例を加え、ICI投与後T1D非発症例の3例を比較対象とし、T1D発症に関与する機序の一端を明らかにすることを目的とした。 【対象・方法】ICI投与後にT1Dを発症した3症例(ICI-related T1D)、ICI投与後にT1Dを発症していない3症例(non-T1D)、ICI投与を行っていない対照膵の7症例(Control)の3群を対象とした。β細胞量ならびにα細胞量(膵切片に対する各面積率)、膵島に浸潤する炎症細胞(CD3, CD4, CD8, CD68各陽性細胞)の数、膵島細胞におけるPD-L1発現率について免疫組織学的に評価した。 【結果】ICI-related T1Dの全例が疾患感受性HLAを有していた。β細胞量はICI-related T1Dでは0.00020%とnon-T1D(1.10%, $p=0.050$)およびcontrol(1.04%, $p=0.008$)に比べ、低下していた。non-T1Dとcontrolの間には差を認めなかった($p=0.500$)。α細胞量はICI-related T1Dでは0.49%とnon-T1D(0.17%, $p=0.050$)およびcontrol(0.11%, $p=0.017$)に比べ、増加していた。non-T1Dとcontrolの間には差を認めなかった($p=0.167$)。膵島浸潤CD3陽性リンパ球はICI-related T1Dでは1.1個/膵島、non-T1Dでは0.6個/膵島とcontrol(0.03個/膵島)に比べ、増加していた($p=0.008$, $p=0.008$)。ICI-related T1Dとnon-T1Dの間には差を認めず($p=0.350$)、両群でCD3陽性リンパ球のうちCD8陽性細胞が優位であった。CD68陽性マクロファージはICI-related T1Dでは0.3個/膵島、non-T1Dでは0.05個/膵島、controlでは0個/膵島であり、3群間で差を認めた(T1D vs non T1D:$p=0.050$, non-T1D vs control:$p=0.025$)。PD-L1の発現率はICI-related T1Dではβ細胞:0%, α細胞:1.0%、non-T1Dではβ細胞:10.5%, α細胞:11.5%、controlではβ細胞:99.6%, α細胞:94.0%であり、β細胞(T1D vs non T1D:$p=0.050$, non-T1D vs control:$p=0.008$)・α細胞(T1D vs non T1D:$p=0.050$, non-T1D vs control:$p=0.008$)ともに3群間で差を認めた。 【考察】今回の検討にてICI-related T1Dの膵組織においてβ細胞量の著減、α細胞量の増加、膵島へのマクロファージとTリンパ球の浸潤、膵島細胞におけるPD-L1発現の低下を明らかにした。加えて、non-T1Dの膵組織ではβ細胞量およびα細胞量はcontrolと同程度であったが、膵島浸潤Tリンパ球はICI-related T1Dと同程度に存在し、膵島におけるPD-L1発現はcontrolに比べ低下していることを明らかにした。β細胞量が枯渇していた点は劇症1型糖尿病の組織像(Sayama K. Diabetologia 2005)に類似しているが、α細胞が保たれている点が既存の1型糖尿病とは異なる組織像であった。膵島に浸潤するTリンパ球はICI-related T1Dとnon-T1Dにおいて同程度であったが、マクロファージはICI-related T1Dにおいて有意に増加していた。ICIを投与したT1D発症NODマウスではマクロファージがT1D発症に関与している(Horitani KE. Diabetologia 2022)とされる。ヒトでもICI-related T1Dの発症にはTリンパ球に加え、マクロファージの膵島への浸潤が重要であると考えられる。PD-L1は膵島炎に対し膵保護的な役割を有する(Rui J. Cell Metab 2017)とされる。膵島におけるPD-L1の発現は、non-T1Dではcontrolに比べ低下し、またICI-related T1Dではさらに低下していた。ICI自体が膵島細胞におけるPD-L1発現を低下させ、その発現の枯渇によりT1D発症が惹起された可能性がある。 【結語】ICI治療は膵島細胞のPD-L1発現を低下させる可能性がある。ICI-related T1Dの発症には膵島でのPD-L1発現低下、炎症細胞浸潤、疾患感受性HLAが関連する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		川田 哲史	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	下村 伸一郎
	副 査	大阪大学寄附講座教授	中神 啓徳
	副 査	大阪大学教授	藤井 孝

論文審査の結果の要旨

【背景】免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の副作用に1型糖尿病(T1D)があるが、その発症機序は明らかでない。

【方法】ICI投与後T1D発症例(ICI-related T1D)、ICI投与後T1D非発症例(non-T1D)、対照群(Control)において膵島細胞量、炎症細胞浸潤、膵島でのPD-L1発現を評価した。

【結果】ICI-related T1Dでは疾患感受性HLAを有した。ICI-related T1Dではβ細胞量が低下し、α細胞面積率は増加した。ICI-related T1Dではリンパ球とマクロファージが増加していたが、マクロファージはnon-T1Dに比べても増加していた。β細胞でのPD-L1の発現率はICI-related T1D(0%)、non-T1D(10.5%)、control(99.6%)で、有意差を認めた。

【考察】ICIは膵島上のPD-L1発現を低下させ、加えて炎症細胞浸潤、HLAハプロタイプがT1D発症に関与する。

上記にて、学位論文に値すると判断する。