PRESS RELEASE

報道各位

2026年11月13日

藤田医科大学
FUJITA HEALTH UNIVERSITY

免疫チェックポイント阻害薬に伴う中枢性尿崩症の新たな発症機序を提唱

― 肺腺癌に異所性発現した RPH3A を介する腫瘍随伴性自己免疫の可能性 ―

藤田医科大学（愛知県豊明市）医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科学椙村益久教授、藤沢治樹講師、鈴木敦詞教授、大阪公立大学大学院（大阪府大阪市）医学研究科の江口陽介講師（研究当時はベルランド総合病院呼吸器内科所属）らの研究グループは、免疫チェックポイント阻害薬※1 治療に伴うバソプレシン分泌低下症※2（従来の中枢性尿崩症）について、RPH3A（ラブフィリン 3A）※3 を介した腫瘍随伴性自己免疫という新たな発症機序の可能性を示しました。本研究では、肺腺癌患者の癌細胞に RPH3A が異所性に発現していることを明らかにし、腫瘍組織への CD8 陽性 T 細胞の集積と患者血清中の抗 RPH3A 抗体を確認しました。これらの結果から、癌細胞に発現した RPH3A に対する T 細胞免疫が、免疫チェックポイント阻害によって増強され、RPH3A を発現するバソプレシン産生神経細胞への免疫学的障害をもたらし、バソプレシン分泌低下症を引き起こした可能性が考えられました。

本成果は、免疫チェックポイント阻害、腫瘍随伴性自己免疫、バソプレシン分泌低下症を RPH3A という共通の自己抗原を介して結びつける新たな病態仮説を提示するものであり、免疫関連有害事象※4 やバソプレシン分泌低下症の病態理解につながることが期待されます。

本研究成果は、学術誌「*Journal for ImmunoTherapy of Cancer*」（2026年10月号）で発表され、併せてオンライン版が2026年 10 月 8 日に公開されました。

論文 URL：https://jitc.bmj.com/content/14/10/e015624

＜研究成果のポイント＞

- 肺腺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体薬アテゾリズマブ）治療中に発症した、まれなバソプレシン分泌低下症の症例を詳細に解析しました。
- 患者の肺腺癌組織で、通常は主に神経系に存在する RPH3A が異所性に発現していることを確認しました。また、腫瘍組織には CD8 陽性 T 細胞が多く集積しており、患者血清では抗 RPH3A 抗体が検出されました。
- 腫瘍で異所性に発現した RPH3A に対する免疫応答が、抗 PD-L1 抗体薬によって増強され、RPH3A を発現するバソプレシン産生神経細胞への免疫学的な障害を介して、バソプレシン分泌低下症の発症につながった可能性を示しました。これにより、RPH3A を介した腫瘍随伴性自己免疫という、バソプレシン分泌低下症の新たな発症機序を提唱しました。

＜背 景＞

免疫チェックポイント阻害薬は、癌細胞が免疫から逃れる仕組みを抑え、患者自身の免疫細胞が癌を攻撃しやすくする治療薬です。肺癌を含む多くの癌で重要な治療選択肢となる一方、活性化された免疫が正常な臓器も攻撃する「免疫関連有害事象」を引き起こす場合があります。

内分泌系では、甲状腺、副腎、下垂体などに障害が生じることがあります。なかでも、視床下部から下垂体後葉が障害されて発症するバソプレシン分泌低下症は、抗 PD-1 抗体薬や抗 PD-L1 抗体薬の治療中の報告はまれで、その発症機序はほとんど分かっていません。

バソプレシンは、体内の水分量を調整する重要なホルモンです。バソプレシン分泌が障害されると、多量の薄い尿が出る、強いのどの渇きが続くなどの症状が現れます。しかし、免疫チェックポイント阻害薬によるバソプレシン分泌低下症が、なぜ一部の患者で起こるのかは明らかになっていませんでした。

研究グループはこれまで、バソプレシン分泌低下症の原因となる自己免疫性のリンパ球性漏斗下垂体後葉炎において、RPH3Aに対する自己抗体が有用な診断マーカーとなること、さらにRPH3Aが病態に関わる自己抗原であることを報告してきました。そこで今回、免疫チェックポイント阻害薬治療中にバソプレシン分泌低下症を発症した肺腺癌患者に着目し、癌組織における RPH3A 発現と免疫応答の関係を解析しました。

＜研究手法・研究成果＞

本研究では、肺腺癌の 63 歳男性患者を対象に、血液中の抗 RPH3A 抗体の測定や、肺癌組織の病理学的解析を行いました。

患者は、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ、抗 PD-L1 抗体薬アテゾリズマブによる薬物療法を受けた後、多尿や多飲が明らかとなり、血液・尿の検査結果からバソプレシン分泌低下症と診断されました。下垂体前葉の機能はおおむね保たれていました。

患者血清を解析した結果、抗 RPH3A 抗体が検出されました。さらに、保存されていた3回の肺腺癌生検組織において、免疫組織化学染色および in situ ハイブリダイゼーション連鎖反応法（HCR）により RPH3A の異所性発現を確認しました。HCR シグナルの定量画像解析では、初回生検と比較して約5年後の第2回生検で RPH3A 発現の増加が認められ、第3回生検でも同程度の発現が維持されていました。また、同部位には CD8 陽性 T 細胞が顕著に集積していました。

これらの所見から、肺腺癌に異所性に発現した RPH3A に対する免疫応答が抗 PD-L1 抗体薬により増強され、RPH3A を本来発現するバソプレシン産生神経細胞にも免疫反応が及び、バソプレシン分泌低下症が生じた可能性が考えられます。

＜今後の展開＞

本研究は、免疫チェックポイント阻害、腫瘍随伴性自己免疫、バソプレシン分泌低下症を RPH3A という共通の抗原を介して結びつける新たな病態仮説を提示しました。すなわち、癌細胞に異所性に発現した RPH3A に対する免疫応答が、免疫チェックポイント阻害薬によって増強され、RPH3A を発現するバソプレシン産生神経細胞への免疫学的障害を引き起こすという、傍腫瘍性の発症機序の可能性を示したものです。

今後は、より多くの症例を対象に、腫瘍組織における RPH3A の発現、抗 RPH3A 抗体、RPH3A に反応する T 細胞を含む免疫細胞の特徴などを調べ、今回提唱した病態仮説を検証する必要があります。こうした研究が進むことで、バソプレシン分泌低下症を発症しやすい患者の予測、症状の早期発見、適切な治療への迅速な対応につながることが期待されます。

また、本成果は免疫チェックポイント阻害薬に伴う他の内分泌臓器障害についても、腫瘍に異所性に発現した自己抗原に対する免疫応答が自己免疫性臓器障害につながる可能性を考える上で、重要な知見となります。

＜用語解説＞

※1 免疫チェックポイント阻害薬

癌細胞に対する免疫細胞の攻撃を強める薬剤です。PD-1 や PD-L1、CTLA-4 など、免疫反応にブレーキをかける仕組みを阻害します。本症例で使用されたアテゾリズマブは、PD-L1 を標的とする抗体薬です。

※2 バソプレシン分泌低下症

体内の水分を保持するホルモンであるバソプレシンの分泌が低下する疾患です。以前は「中枢性尿崩症」と呼ばれていました。多尿（薄い尿）、口渇、多飲などが主な症状です。

※3 RPH3A（ラブフィリン 3A）

主に神経系に発現し、神経細胞の分泌小胞の働きに関わるタンパク質です。バソプレシンを作る神経細胞にも存在し、本研究グループは、バソプレシン分泌低下症の原因となる自己免疫性視床下部下垂体後葉炎における自己抗原であることを発見しました。

※4 免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害薬によって活性化された免疫が、正常な臓器や組織も攻撃することで生じる副作用です。皮膚、肺、消化管、甲状腺、副腎、下垂体など、さまざまな臓器に起こり得ます。

＜文献情報＞

論文タイトル：Ectopic rabphilin-3A expression in lung adenocarcinoma associated with paraneoplastic arginine vasopressin deficiency during anti-PD-L1 therapy: a case report

著　　者：藤沢治樹[1]、江口陽介[2※]、岩田尚子[1,3]、小林真晃[2]、服部剛士[2]、牛田かおり[4]、髙橋泰伽[5]、浅井直也[4]、井尻尚樹[2]、鈴木敦詞[1]、椙村益久[1]
※研究当時

所　　属：1. 藤田医科大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科学
2. ベルランド総合病院 呼吸器内科
3. 大同病院 糖尿病・内分泌内科
4. 藤田医科大学 医学部 分子病理学
5. 藤田医科大学 オープンファシリティセンター

DOI：10.1136/jitc-2026-015624.

救える力を、創りだす。
藤田医科大学