

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 笠原 幸代

論 文 題 目

Primate-specific POTE-actin gene could play a role in human folliculogenesis by controlling the proliferation of granulosa cells

(霊長類特異的である POTE-actin 遺伝子は、顆粒膜細胞の増殖をコントロールしヒトの卵胞発育制御に関与し得る)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 有馬 寛  
名古屋大学教授

委員 門松健治  
名古屋大学教授

委員 高橋義行  
名古屋大学教授

指導教授 梶山広明

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

早発閉経と甲状腺疾患との関連は以前より報告されている。今回、甲状腺自己抗体陽性 POI(Primary Ovarian Insufficiency)患者血清中に抗卵巣抗体の存在を指摘し、その抗原となる分子の一つとして、性腺・胎盤特異的タンパク質である POTEF の存在を明らかにした。ヒト卵巣組織免疫染色により顆粒膜細胞における POTEF 発現を認めた。染色濃度は卵胞発育過程に応じて変化しており、原始卵胞、一次卵胞の顆粒膜細胞では発現を認めるが、二次卵胞～前胞状卵胞においては発現せず、排卵前胞状卵胞、黄体では再び発現を認めた。POTEF 発現ヒト顆粒膜細胞(HGrC1)では、細胞増殖速度の低下を認めた。POTEF タンパク結合分子として TCP-1 $\alpha$  を同定した。TCP-1 $\alpha$  の細胞内局在は、POTEF 発現に伴い細胞質の核周囲から細胞膜周囲に移動する事が示された。siRNA を用いた TCP-1 $\alpha$  ノックダウン HGrC1 において、POTEF 発現 HGrC1 同様に細胞増殖速度が低下した。POTEF 発現 HGrC1 を 6 日間継続培養すると、POTEF の過剰蓄積と共にオートファジー活性の指標である LC3 の低下を認めた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. POI 症例の 4~30%に自己免疫疾患を認めると報告されている。病態には多くの段階が介在していると考えられ、感染症など環境因子による抗原提示細胞の励起、T 細胞の応答、卵巣組織へのリンパ球浸潤と自己抗体産生の順で起こると推測される。抗 POTEF 抗体は自己免疫機能異常に伴う卵巣組織破壊の結果産生された抗体と考える。また、本研究からは仮に POTEF の上流因子の異常で 2 次卵胞に POTEF が発現し続けた場合細胞増殖は抑制され卵胞閉鎖に至ると予想される。その過程で血中に POTEF タンパクが漏出し抗 POTEF 抗体が産生される機序の可能性も示唆される。
2. 異常なタンパク質凝集は CCT を含むシャペロンによって制御され、CCT サブユニットの変異は神経障害を引き起こし、アルツハイマー病では CCT サブユニットの発現が低下することが報告されている。近年の報告では CCT がオートファゴソーム分解に不可欠であり、CCT サブユニットの変異によって種々のオートファジー基質が蓄積して凝集し、神経疾患の発症に影響することが示された。本研究では POTEF が CCT サブユニットの機能を阻害する事を初めて示した。POTEF 過剰発現の際に認めたオートファジー不全現象が、CCT 機能異常を介するものである可能性があるが、他に POTEF の未知の機能が影響している可能性を除外できていない。
3. 血液中の抗 POTEF 抗体の ELISA 法による検出系を確立し、症例の蓄積を行っている。甲状腺自己抗体陽性が診断された患者に抗 POTEF 抗体を測定することで、POI 発症リスクを予測できれば、早めの妊娠や卵子凍結等、将来的な不妊を回避する手段を選択できると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	笠原幸代
試験担当者	主査 有馬 寛		副査 <sub>1</sub> 門松健治	
	副査 <sub>2</sub> 高橋義行		指導教授 梶山広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. POIで自己抗体が産生される機序</li><li>2. CCTのオートファジー経路への影響</li><li>3. 抗POTE抗体の臨床応用の可能性</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				