

## 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 清田 篤志

論 文 題 目


Identification of the novel autoantigen candidate  
Rab GDP dissociation inhibitor alpha in isolated  
adrenocorticotropin deficiency

(ACTH 単独欠損症における新規自己抗原候補蛋白 Rab GDP  
解離抑制因子  $\alpha$  の同定)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

高川 鋼一 

名古屋大学教授

委 員

柳田 晋治 


名古屋大学教授

委 員

木山 博資 

名古屋大学教授

指導教授

大石 二邦 

## 論文審査の結果の要旨

今回プロテオーム解析を用いて ACTH 単独欠損症 (IAD) の自己抗原候補蛋白 RabGDI  $\alpha$  を同定した。この結果 RabGDI  $\alpha$  が IAD の診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. IAD 患者は下垂体の ACTH 単独分泌低下による続発性副腎皮質機能低下症に属する臨床的症状を来す。低ナトリウム血症、低血糖症状、低血圧、体重減少などの症状や全身倦怠感、意識障害、無気力、認知症状様症状が主体である。本研究で検討した症例でも上記の症状を来して診断に至った。
2. RabGDI  $\alpha$  抗体が病原性があるかどうかについては、本研究ではこの抗体が ACTH 分泌顆粒の trafficking を抑制するか、抗体依存性の細胞傷害により corticotroph の選択的破壊を引き起こすと推測している。この抗体を精製して実験動物に注入する事により IAD を発症させるような直接病原性を示した検討はないが、今回検討した症例では陽性例は全て IAD 発症から 1 年以内に採取された血清であり病原性が示唆される。
3. 本研究では下垂体前葉だけでなく中葉にも Rab GDI  $\alpha$  の染色を認めた。この事は POMC の Processing 障害と IAD の発症との関連が推測される。元々 POMC や TPIT の遺伝子異常により IAD が発症することが知られているが、これらの IAD は主に新生児期や幼児期に発症するものであり本研究のような成人例での遺伝子異常の関連は低いと考えられる。IAD 患者血清を用いて ACTH 産生細胞内の自己抗原を調べた報告では、immunoabsorption を用いて検討した結果、ACTH、 $\gamma$  MSH、CLIP、 $\beta$ -endorphin、 $\beta$ -LPH などの POMC 由来ペプチドは自己抗原ではなく、POMC の翻訳後修飾に関わる分子か ACTH 分泌に関わる分子と結論づけている。本研究で発見した RabGDI  $\alpha$  の ACTH 分泌への関与は明らかでなく今後の検討が必要である。
4. 他の下垂体前葉ホルモン産生細胞における RabGDI  $\alpha$  の発現だが、本研究では下垂体前葉の他の細胞でも RabGDI  $\alpha$  の発現を認めたが、他の下垂体前葉ホルモン細胞での免疫染色は施行しておらず不明である。また文献上に検索しえた限りでは RabGDI  $\alpha$  の発現は他の下垂体前葉細胞では報告されていない。

本研究は IAD の今後の診断や発症機序を解明していく中で重要な知見を提供した。

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	清田 篤志
試験担当者		主査	三川 潤一 	押田 芽子  木山 博資 
		指導教授	大石 孝二 	
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. ACTH 単独欠損症の臨床症状について</li> <li>2. 抗 RabGDI <math>\alpha</math> 抗体が Pathogenic かどうか</li> <li>3. 蛍光免疫染色結果から IAD 発症に関して POMC の翻訳後 Processing 障害の関与について</li> <li>4. 他の下垂体前葉ホルモン産生細胞における RabGDI <math>\alpha</math> の発現について</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、糖尿病・内分泌内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>				