

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 岩 田 尚 子

論 文 題 目

Anti-pituitary antibodies against corticotrophs
in IgG4-related hypophysitis

(IgG4 関連下垂体炎におけるコルチコトロフに対する抗下垂体抗体)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野雅央 

名古屋大学教授

委員

若林俊彦 


名古屋大学教授

委員

丸山彰一 

名古屋大学教授

指導教授

有馬寛 

論文審査の結果の要旨





IgG4 関連下垂体炎 (IgG4-RH) 患者における抗下垂体抗体 (APA) を、ヒト下垂体切片を用いた間接蛍光抗体法にて解析した。APA は IgG4-RH 患者血清 17 例中 5 例で陽性であった。また検出された APA は下垂体前葉ホルモンとの蛍光二重染色の結果、全例 ACTH 産生細胞のみに対する自己抗体であった。APA の標的自己抗原の一つとして proopiomelanocortin (POMC) をウエスタンブロット法にて検討した結果、17 例中 2 例で抗 POMC 抗体が陽性であった。さらに APA の IgG サブクラスの検討にて IgG4 は全例陰性であった。この結果、IgG4-RH の病態に自己免疫機序が関与し、POMC を含む ACTH 産生細胞に発現する蛋白が APA の標的自己抗原と考えられた。一方、IgG4-RH における APA に IgG4 は直接的には関与しないことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の検討では ACTH 産生細胞に対する APA の有無と ACTH 分泌障害の程度は必ずしも一致しなかった。これは、APA は下垂体細胞を直接障害する病因ではなく、下垂体での炎症反応の結果として、下垂体細胞内の自己抗原に対して出現した抗体ではないかと考えられた。しかし、従来 of リンパ球性下垂体炎などにおける検討では、APA の標的下垂体細胞からのホルモン分泌低下を認めるという報告も複数あることから、IgG4-RH で APA 陽性の患者では、ACTH 分泌能について継続的にフォローしていくことが重要と考えられた。
2. 下垂体組織生検は確定診断となるが、現段階ではまだ侵襲性も高く、全例に施行するのは困難である。今回の検討では免染の測定感度の問題もあり APA は 5/17 の診断率であったが、APA は非侵襲的検査であり、生検結果と相補的に使用して、診断に応用できると考えられる。また APA の経時的変化の観察はステロイドやリツキシマブによる治療効果判定に有用となる可能性も示唆された。
3. 下垂体に対する自己免疫反応の有無を評価する方法としては、1) 間接蛍光抗体法による APA の測定や、2) 下垂体組織のホモジネートあるいは合成蛋白を用いたウエスタンブロット法が一般的である。1) については、ラット、マウス of 下垂体前葉切片やホルモン産生細胞株 (GH3 細胞、AtT-20 細胞) を用いた染色による検討の報告があるが、今回はより感度・特異度が高いとされるヒト下垂体前葉切片を用いた。2) については、今回は合成 POMC 蛋白を用いて陽性例はあったものの頻度は低く、さらなる検討が必要と考えられた。

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	岩田 尚子
試験担当者	主査	勝野雅央  若林俊彦  丸山彰一 		
	指導教授	有馬寛 		

(試験の結果の要旨)

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。

1. APAの有無と下垂体機能低下症との関係について
2. IgG4-RHの診断における下垂体組織生検とAPAの有用性について
3. 下垂体の炎症性疾患の一般的な研究方法について

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。