

別紙 1 - 1

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 安田 康紀

論 文 題 目

Critical role of rabphilin-3A in the pathophysiology of experimental lymphocytic neurohypophysitis

(実験的リンパ球性下垂体後葉炎の病態における ラブフィリン 3A の重要な役割)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

抑 丹 牙 治



名古屋大学教授

委員

若 林 俊 彦



名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央



名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛



論文審査の結果の要旨

我々はすでに下垂体後葉炎の診断マーカーとして抗ラブフィリン 3A 抗体の有用性を報告しているが、病態への関与はいまだ不明である。今回ラブフィリン 3A の下垂体後葉炎の病態への関与を検討するため、ラブフィリン 3A 蛋白をマウスに免疫し下垂体後葉炎を誘導し、さらに病態の解析を行った。結果は、ラブフィリン 3A 免疫群(以下 R 群)ではコントロール群(以下 C 群)に比べ尿量の増加、尿浸透圧低下および尿 AVP 値の低下傾向が認められた。またデスモプレシン負荷試験で一過性の尿量減少が認められたことから、R 群で認められた尿量増加は中枢性と考えられた。病理組織学的評価では R 群では C 群に比べ、下垂体後葉への CD3 陽性 T 細胞浸潤数の増加が認められた。病態解析では、R 群の末梢血を用いたウエスタンブロット法で抗ラブフィリン 3A 抗体が認められ、ELISPOT アッセイでラブフィリン 3A 特異的 T 細胞の存在が認められた。ラブフィリン 3A 免疫マウスから作成された 34 種類の抗ラブフィリン 3A 抗体をワイルドタイプのマウスに投与したところ、下垂体後葉炎は誘導されず、また R 群に T 細胞活性化を抑制するアバタセプトを投与したところ R 群の下垂体後葉における T 細胞浸潤数およびマウス末梢血におけるラブフィリン 3A 特異的 T 細胞数を減少させ、R 群で認められた尿量増加は認められなかった。これらの結果からラブフィリン 3A 特異的 T 細胞の下垂体後葉炎の病態への関与が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 既報におけるラブフィリン 3A の発現はラット下垂体切片を用いた免疫染色および、ヒトとラットの下垂体蛋白を用いたウエスタンブロットでともに下垂体後葉にのみ認められている。これらの結果からラブフィリン 3A の下垂体における発現は後葉であると考えられる。
2. ラブフィリン 3A 免疫マウスのリンパ節を取り出し、リンパ節から取り出した B 細胞とミエローマとのハイブリドーマから作成された 34 種類の抗体を投与した結果、下垂体後葉炎が誘導されなかった。しかし、この結果からは抗体の病態への関与が完全に否定できない。また投与した抗体の種類や量が適切であったかの評価は今回の実験の限界でもあり、今後の検討が必要と思われる。
3. アバタセプトは多発性硬化症、1 型糖尿病、関節リウマチなどの自己免疫疾患の動物モデルで疾患改善への有用性が示唆されている。本研究において、アバタセプト投与により下垂体後葉炎が惹起されたマウスの特異的 T 細胞の減少が認められたことから病態への有用性が示唆されたが、ヒトへの投与は安全性の点からも慎重な検討がなされていく必要があると考えられる。

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	安田 康紀
試験担当者	主査	柳 日 芳 玲	若林 俊 彦	勝野 雅 央
	指導教授	有 馬 寛		
<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"> 1. ラブフィリン3Aの下垂体前葉における発現について 2. 抗ラブフィリン3A抗体の下垂体後葉炎における病態意義について 3. 下垂体後葉炎におけるアバタセプトの今後の治療応用について <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>				