



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	千田, 奈津子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11702号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58884
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Natsuko_Chida_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 千田 奈津子

審査担当者	主査	教授	八若 保孝
	副査	教授	柴田 健一郎
	副査	教授	進藤 正信
	副査	教授	有賀 正（医学研究科）

学 位 論 文 題 名

Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75
autoantibodies

in APECED and IPEX syndrome.

(APECED と IPEX における抗 TPH-1 抗体と抗 AIE-75 抗体の疾患特異性)

審査は、審査担当者全員の出席の下に行われた。まず申請者に提出論文の概要の説明を求め、次いで審査担当者がその内容および関連する学問分野について試問を行った。審査論文の概要は以下のとおりである。

大多数の自己反応性 T cell, B cell は、免疫寛容によってほとんどが排除、抑制されている。自己免疫調節因子 *AIRE* は自己反応性 T cell のネガティブセレクションに寄与し（中枢性免疫寛容）、Forkhead box 転写因子 *FOXP3* は、制御性 T cell（Treg）の主要遺伝子として末梢性免疫寛容に寄与している。*AIRE* 遺伝子の変異で APECED（自己免疫性多腺内分泌障害・カンジダ症・外胚葉異形成症）、*FOXP3* 遺伝子の変異で IPEX（免疫調節異常・多腺内分泌障害腸症候群）を来す。本研究では、両疾患で起こる腸症状の各々の自己抗原 TPH-1（抗トリプトファン水酸化酵素 1）、AIE-75（自己免疫腸症関連 75kDa 抗原）、villin について、APECED や IPEX 患者の自己抗体を調べた。

患者の血清について、APECED23 名、IPEX7 名を調べた。APECED のイタリア人血清のうち 10 名は免疫沈降法 (IP) にて抗 TPH-1 抗体陽性 (IP-positive)、10 名は陰性であった (IP-negative)。融合タンパクとして GST-TPH、AIE-75 および GST-Villin を作製し、immunoblotting (IB) で発現を確認した。

GST-TPH は IP-positive8 例と IP 未測定 1 例でのみ反応した。IB と IP の抗 TPH-1 抗体価に相関はなかった。抗 AIE-75 抗体は IPEX 5 例でのみ検出された。抗 villin 抗体は両疾患で検出された。

抗 TPH-1、抗 AIE-75 抗体は各々 APECED と IPEX に特異的であった。測定法で抗体価が異なり、立体構造またはアミノ酸配列を認識する抗体の比率が症例間で異なる可能性があった AIE-75 と villin は十二指腸上皮に発現しているが、TPH-1 の発現は腸管のエンテロクロマフィン細胞に限局している。IPEX における重症の炎症は十二指腸の絨毛萎縮と関連しており、一方、抗 TPH-1 抗体陽性の APECED の腸管ではごく限局した炎症と絨毛萎縮を伴わないエンテロクロマフィン細胞の脱落がみられる。こうした標的細胞と自己抗原の分布の一致は、両疾患の消化器症状における抗原特異的自己免疫の病理学的役割を提言していると考えられた。自己抗体や自己反応性 B cell receptor は、アポトーシスなどで細胞から漏れ出たこれら 3 つの細胞質抗原に結合し、抗原特異性 T cell に抗原提示を助長している可能性がある。更に Treg の機能不全により IPEX における自己反応性 B cell の集積が起これと考えられた。現在、AIRE が胸腺で Treg のセレクションに寄与しているかは不明だが、臨床所見を考慮すると、少なくとも Treg の一部は AIRE と独立的に働いていると考えられる。

結論として、抗 TPH-1、抗 AIE-75 自己抗体は両疾患の鑑別診断に有用であった。また各々末梢性、中枢性免疫寛容に依存することが示唆された。

口頭試問では、本論文の内容とそれに関連した学問分野について質疑応答がなされた。

主な質問事項は、

1. IPEX における Treg の異常の仕組みについて
2. IPEX の多様な症状における共通性について
3. APECED のセロトニン染色の組織像とその後の考察について
4. AIE-75 の胸腺髄質における発現の有無について
5. TPH-1 ノックアウトマウスについて
6. AIRE と Treg の関係性について
7. 両疾患の治療について
8. IB と IP の診断における有用性について
9. 両疾患の症状の違いについて
10. 今後の研究の発展について

などであった。以上の質問に対して、申請者は適切に回答した。試問を通して、申請者が本研究ならびに関連分野を十分に理解し、幅広い知識を有していることが明らかになった。本研究の更なる発展、今後の研究が期待される。

以上から、審査担当者全員が、本研究が学位論文に十分に値し、申請者は博士（歯学）の学位を授与する資格があると認めた。