

氏 名	と だ よし のぶ 戸 田 好 信
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1896 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Detection of ABCA7-positive cells in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome (シェーグレン症候群患者の唾液腺における ABCA7 陽性細胞の検出に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 生 田 宏 一 教 授 吉 村 長 久

論 文 内 容 の 要 旨

ABC 蛋白質は ATP 結合あるいは加水分解によって制御され細胞膜や、オルガネラの膜を介したさまざまな物質やイオンの輸送に関与している蛋白である。

今回の研究目的である、ABCA7 は ATP 結合カセット蛋白 (ABC 蛋白) A のサブファミリーの仲間の一つであり、コレステロールとリン脂質のアポリポ蛋白質への受け渡しに関与している ABCA1 と高い相同性をもつ蛋白である。ABCA1 と ABCA7 はそれらの機能に重要であると思われる細胞外ドメイン ECD1,2 の大きな領域を含んでいる。

興味深いことにホモロジー検索を行ったところアミノ酸配列がシェーグレン症候群の自己抗原 SS-N と高い相同性を持つことを見だし、ABCA7 の ECD1 の部分はシェーグレン症候群の自己抗原としてコードされていることが明らかになった。そこで、今回の研究ではシェーグレン症候群患者の唾液腺の生検組織を免疫組織化学的に検討することにより ABCA7 とシェーグレン症候群との関係を調べた。

ヒト ABCA7 の ECD1 をグルタチオン S 転移フェラーゼと融合した蛋白として大腸菌で発現させ、モノクローナル抗体 KM3095 を作製した。モノクローナル抗体 KM3095 を用いて、免疫組織学的解析したところ、シェーグレン症候群の患者18名中10名の唾液腺で陽性細胞が明らかになった。

シェーグレン症候群の唾液腺内に浸潤する多くの形質細胞は形質細胞マーカーである NCL-PC 抗体で陽性であり、連続標本での観察においても KM3095 が同じ細胞で陽性所見が得られた。陽性細胞の出現の多い症例では dry eye か dry mouth の症状があった。しかし、病理学的、生物学的意義については現在のところ明らかになってはいない。今後、ABCA7 とシェーグレン症候群との関係について症例数を増やし、検索を深めることは大変興味深い。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ABC 蛋白質はさまざまな物質やイオンの輸送に関与する蛋白で、ATP の結合によって制御される。これまで、ABCA7 は ATP 結合カセット蛋白 (ABC 蛋白) A のサブファミリーの一つで、ABCA1 と高い相同性を示すとともに、そのアミノ酸配列はシェーグレン症候群 (以下 S 症候群) の自己抗原 SS-N と高い相同性をも有し、ABCA7 の細胞外ドメイン ECD1 の部分が S 症候群の自己抗原としてコードされていることを明らかにしてきた。

今回、まず、ヒトの ABCA7 (アミノ酸45-549) に対するモノクローナル抗体 KM3095 を作製した。ついで、トランスフェクションによって、安定して ABCA7 を細胞膜に発現するが ABCA1 を発現しない HEK293 細胞株を樹立し、この抗血清が特異的に ABCA7 と反応することを確認した。その上で、生検にて得られた唾液腺組織を用い免疫組織学的に検索した。その結果、ABCA7 は唾液腺細胞には陰性であったが、S 症候群患者18名中10名で浸潤形質細胞に陽性像を認めた。形質細胞であることは、連続切片を用い、形質細胞マーカー NCL-PC と KM3095 がともに陽性であることから確認された。対照組織ではすべて陰性であった。臨床病理学的には、陽性形質細胞の多い症例にドライアイ、ドライマウス症状が出現する傾向があった。陽性形質細胞出現の生物学的ならびに、病理発生上の意義については現在の所不明であるが、その発症に

関係する可能性が大きいと考えられた。

以上の研究は、シェーグレン症候群の自己抗原に対する抗体の作製，免疫組織学的検索手段を確立させたもので，本症候群の原因の解明に貢献し，そのメカニズムの解析に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与者は，平成18年1月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認のための試問を受け，合格と認められたものである。