





## 審査結果報告書

2019年 2月 12日

主 査 氏 名 岩 渕 和 也   
副 査 氏 名 佐 藤 俊 哉   
副 査 氏 名 山 岡 邦 宏   
副 査 氏 名 板 倉 誠 

1. 申請者氏名 : DM15016 土岐 卓也

2. 論文テーマ :  
液体クロマトグラフィー質量分析法を用いた疾患関連血漿中 IgG 結合成分の検討

3. 論文審査結果 :

ヒト末梢循環中に存在する抗体を網羅的に同定する有効な手法は存在しない。申請者はヒト血漿 IgG を濃縮し、IgG 結合蛋白を精製したのち高感度 LC-MS を用いて同定する新たな手法を開発し、IgG 結合蛋白を網羅的に探索する手法を開発した。内分泌疾患患者血漿から Protein G マグネットビーズを用いて IgG を濃縮、尿素/チオ尿素/DTT 溶液を用いて抽出した IgG 結合低分子量蛋白質を酵素消化して LC-MS /MS 解析した。ヒト血漿からは The Human Plasma Proteome Draft of 2017 (HPPD2017) でも同定されていない多くのペプチド成分が検出されるなど本法の有用性が示された。さらに劇症 1 型糖尿病 (FT1D)、ACTH 単独欠損症、インスリン抗体陽性糖尿病患者から採取した血漿を健常人血漿の解析結果と比較したところ、患者血漿にのみしか認められない、いくつもの蛋白を同定した。本研究の解析では自己免疫機序の病態が推測されているもののバイオマーカーとしての自己抗体すら知られていない、発症頻度の少ない稀少内分泌疾患を対象とした。検出された抗原蛋白が各疾患のどのような病態に関連しているかは未だ不明であるが、本法は IgG に結合した蛋白を解離・抽出して配列を同定するという新たな手法を開発して臨床応用の可能性を示唆した点で大きな意義ある研究と考えられた。副査の佐藤俊哉教授より患者血清単独と組織ホモジェネートと反応後の血清での比較、FT1D の病期と検出ペプチドの関連、山岡教授より対照群を健常者でなく T2D とした場合の結果、今回の研究対象疾患の抗体依存性傷害や免疫複合体病としての基盤、検出ペプチドと病態・腎症との関連、FT1D での IGF-2 検出の意義、板倉准教授より循環抗体への結合抗原の飽和度、FT1D における IGF-2 濃度、主査岩渕より疾患共通的に検出されたペプチドと個々の疾患の病態との関連、検出蛋白についての T 細胞エピトープと検出ペプチドの関連、病態と T 細胞の活性化などに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。