Press Release

名古屋大学

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の自己抗原をはじめて同定
～血液検査による診断法の確立に期待～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・髙橋雅英教授）糖尿病・内分泌内科学の椙村益久（すぎむらよしひさ）講師（責任著者）、名古屋大学総合保健体育科学センター（センター長・押田芳治教授）の岩間信太郎（いわましんたろう）特任講師（筆頭著者）らのグループは、脳下垂体における炎症性疾患であるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎（LINH）の新規自己抗原としてラブフィリン 3A を同定しました。

LINH は、脳下垂体または視床下部漏斗部に炎症が生じる疾患で、その発症機序として自己免疫機序が考えられています。炎症による下垂体後葉の傷害が生じ、後葉ホルモンであるバゾプレシンの分泌不全による多尿や、病変部の腫大による激しい頭痛や視野障害が臨床的に問題となります。また、LINH は下垂体やその近傍にできる脳腫瘍などとの鑑別が臨床上困難な場合が多く、確定診断には頭蓋内の下垂体を直接生検する侵襲的な検査が必要ですが、実地臨床では施行できないことも多く、誤診されて不要な手術を受けることもあります。

本研究では、臨床的に有用な低侵襲の診断マーカーの確立が期待される中、LINH 患者血清と下垂体後葉蛋白を用いた免疫沈降物をプロテオミクスで網羅的に解析する手法により新規自己抗原としてラブフィリン 3A を同定しました。さらに、その自己抗原に対する自己抗体である血清抗ラブフィリン 3A 抗体が、LINH 患者において高率に存在することを明らかにしました。抗ラブフィリン 3A 抗体は、病理学的に確定診断された LINH 患者で感度 100%、臨床診断された LINH において感度 76%と高感度であり、健常人や他の自己免疫疾患患者において一部疑陽性が出るものの、LINH と鑑別を要する腫瘍性疾患（病理診断例）との鑑別において特異度 100%であり、臨床的有用性が高いことが示されました。LINH における初めての自己抗原の同定は、確定診断に伴う侵襲的生検検査を回避できる可能性のある診断マーカーの確立および LINH の病態解明につながる可能性が考えられます。今後、疾患特異性をより高めた汎用性のある診断キットの開発による臨床応用が期待されます。

本研究成果は、アメリカ内分泌学会（Endocrine Society）より発行されている科学誌『Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism』の速報版に掲載されました【４月２８日付け（米国東部時間）】。

問い合わせ先

＜研究内容＞
名古屋大学糖尿病内分泌内科学　椙村　益久
E-mail： sugiyosi@med.nagoya-u.ac.jp
名古屋大学総合保健体育科学センター　岩間　信太郎
E-mail： siwama@med.nagoya-u.ac.jp
TEL： 052-744-2142　FAX： 052-744-2212

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の自己抗原をはじめて同定
～血液検査による診断法の確立に期待～

【概要】

名古屋□学大学院医学系研究科（研究科長・髙橋雅英教授）糖尿病・内分泌内科学の椙村益久（すぎむらよしひさ）講師（責任著者)、名古屋大学総合保健体育科学センター（センター長・押田芳治教授）の岩間信太郎（いわましんたろう）特任講師（筆頭著者）らのグループは、脳下垂体における炎症性疾患であるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎（LINH）の新規自己抗原としてラブフィリン３A を同定しました。本研究成果は、アメリカ内分泌学会（Endocrine Society）より発行されている科学誌『Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism』の速報版に掲載されました（４月２８日付け（米国東部時間))。

【ポイント】

- リンパ球性漏斗下垂体後葉炎（LINH）の自己抗原としてラブフィリン３A を同定した。
- LINH 患者血清中の自己抗体である抗ラブフィリン３A 抗体の診断マーカーとしての有用性を多数の患者血清による検討で明らかにした
- 自己免疫疾患の患者血液中に存在する自己抗体と反応する自己抗原を質量分析で網羅的に検索する免疫沈降-ショットガン LC-MS/MS 法を開発した。

【背景】

自己免疫性下垂体炎は、下垂体における自己免疫性の炎症性疾患であり、下垂体前葉に炎症が起きる前葉炎(LAH)と視床下部漏斗部から後葉に炎症が起きる漏斗下垂体後葉炎(LINH)、両者に炎症のある汎下垂体炎(LPH)の 3 つに分けられます。LAH は甲状腺や副腎皮質の機能不全を呈し、LINH はバゾプレシンの分泌不全により多尿を呈します. LINH は下垂体およびその近傍における腫瘍と臨床症状や MRI 画像が類似しているため、臨床において鑑別が困難なことが多く、その確定診断には非常に侵襲的な経蝶形骨的下垂体生検（脳外科的に鼻からアプローチして、下垂体組織を採取する侵襲的方法）を要します。実際には、下垂体の生検を行うことは困難なことが多く、腫瘍と誤診されて不要な手術を受けることもありますが、低侵襲な診断マーカーはなく、病態も明らかではありません。

【研究の内容】

LINH は自己免疫機序により下垂体後葉特異的な炎症反応が起きているため、下垂体後葉の何らかの自己抗原に対する自己抗体が患者血清中に存在すると考え、自己抗体を手掛かりに自己抗原を同定する手法として、患者血清中の自己抗体と反応する自己抗原をプロテオミクスによって網羅的にすべて同定する方法を検討しました。その結果、本研究において、下垂体後葉由来蛋白と患者血清を用いて免疫沈降を施行し、その免疫沈降物を質量分析で同定する免疫沈降－ショットガン LC-MS/MS 法（図）を開発しました。膨大な数の自己抗原候補の中から、LINH 患者に共通して認められた分泌顆粒関連蛋白であるラブフィリン

3a を自己抗原として同定し、さらに、患者血清中に高率に抗ラブフィリン 3a 抗体が存在することを明らかにしました。

抗ラブフィリン 3A 抗体は、病理学的に確定診断された LINH 患者で感度 100%、臨床診断された LINH において感度 76%と高感度であり、健常人や他の自己免疫疾患患者において一部疑陽性が出るものの、LINH と鑑別を要する腫瘍性疾患（病理診断例）との鑑別において特異度 100%であり、臨床的有用性が高いことが示されました。

【成果の意義】

LINH における初めての自己抗原の同定は、確定診断に伴う侵襲的生検検査を回避できる可能性のある診断マーカー開発につながる可能性があり、さらに、自己抗原の同定による LINH の病態解明も期待されます。

今後、疾患特異性をより高めた汎用性のある診断キットの開発による臨床応用が期待されます。

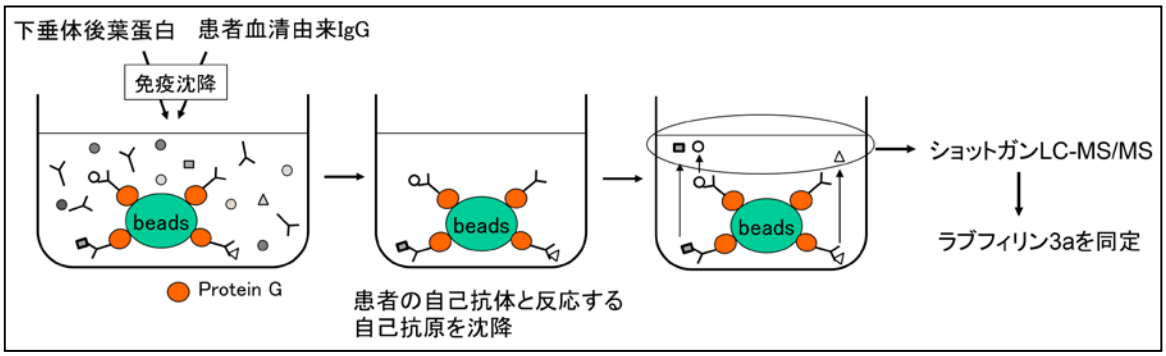
【用語説明】

LINH：リンパ球性漏斗下垂体後葉炎

LAH：リンパ球性下垂体前葉炎

LC-MS/MS 法：液体クロマトグラフィー質量分析法

【論文名】

Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis.
Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Iwata N, Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H, Ishikawa SE, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y.
J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr 28:jc20144209. [Epub ahead of print]

（図）