

ことから、さらにプラスミンが活性化され、早期の急性膵炎および膵腺房細胞障害を一層促進したと考えられる。膵腺房細胞壊死あるいはその前段階からの回復はアポトーシスとの関連は認められなかったが、セルレイン膵炎惹起24時間後には、これらの病理変化からの回復が促進されていた。その機序の一つとして、プラスミンがVEGFを誘導することにより血管新生を促進し、血管内皮細胞が修復され、膵微小循環が回復し、壊死前段階から回復するとともにすでに壊死に陥った部分にもいくらかの再生が始まったと思われる。しかし、VEGF受容体を阻害しても、これらの病理変化の回復を阻止できなかったことから、ノックアウトマウスにおける膵壊死からの早期の回復現象は、血管新生を介した再生以外の機序も考慮すべきである。すなわち、プラスミンによる微小血栓溶解や障害された細胞外基質の除去などの作用により、今回の検討で壊死として捉えられた壊死前段階の細胞が、核の形態が復旧し細胞質の染色性が回復した可能性がある。急性膵炎の治療において、抗凝固活性を伴う蛋白分解酵素阻害薬が臨床使用されているが、膵炎進展時期を考慮しつつ、線溶系活性化療法を行うことで膵壊死の進展・成立を抑制し得る可能性が示唆された。

【結論】今回の検討から、マウス急性膵炎の早期に見られる膵腺房細胞の壊死病変は、線溶系の亢進によりその進展が抑制され、結果として急性膵炎の回復が促進されると考えられた。

本研究成果は、従来不明であった急性膵炎の発症初期における壊死の進展・成立機序における線溶系の関与を初めて示したものであり、膵壊死成立機序解明の端緒となるのみならず、新しい治療法開発の基礎データとしても重要である。よって、本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。

氏名	青松宏美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1018号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)における血中抗スルファチド抗体活性の検討
論文審査委員(主査)	教授 楠 進
(副主査)	教授 池 上 博 司
(副主査)	教授 福 田 寛 二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

ミエリンの糖脂質であるスルファチドに対する IgM 血中抗体は、自然抗体として低力価のものは正常者にもみられる。今回、CIDP における抗スルファチド抗体を測定し、その意義を再検討した。

【方法】

CIDP と正常対照の血中抗スルファチド抗体価を測定し、CIDP については抗体活性により高値群と低値群に分けて臨床的特徴を比較した。また MAG (myelin associated glycoprotein) や SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) に反応する IgM M 蛋白をもつ IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチー (IgM-N) についても、血中抗スルファチド抗体活性や臨床的特徴を検討して CIDP と比較した。

抗体の測定には ELISA 法を用いた。

【結果】

抗スルファチド抗体価は IgM-N で CIDP および正常対照と比較して有意に高かったが、CIDP と正常対照では差がみられなかった。しかし CIDP の中で、抗スルファチド抗体高値群では低値群に比し運動失調の頻度が有意に高く、遠位優位の障害が多くみられ、IgM-N の特徴と類似していた。IgM-N において SGPG に対する抗体活性とスルファチドに対するものとで IgM の軽鎖は一致した。

【考察】

抗スルファチド抗体については、一定した見解は得られていないが、明らかな抗体価高値を示すのは、IgM M 蛋白を伴う例が多い。ニューロパチーに伴う IgM M 蛋白は、MAG/SGPG に対する抗体活性をもつものが多く、同じ硫酸基をもつスルファチドにも交差反応することが推測される。今回の検討で示したように SGPG に対する抗体活性とスルファチドに対するものとで IgM の軽鎖は一致していたことは、同じ抗体が SGPG とスルファチドに反応していることを支持するデータである。低力価の抗スルファチド抗体は、それだけで発症因子となるものではないが、CIDP において末梢神経の炎症機転がはたらき血液神経関門が疎になるなどの条件のもとで、同じく硫酸基を持つ複合糖質を認識する抗 MAG/SGPG 抗体と同様に末梢神経に作用することにより、CIDP の病態を修飾する因子として働く可能性がある。抗 MAG/SGPG 活性をもつ IgM M 蛋白は、大部分がスルファチドにも反応することが確認され、硫酸基をもつ複合糖質に対する血中抗体のスクリーニング検査にスルファチドを使用できることが示された。今後は他の硫酸基をもつ複合糖質に対する抗体活性も検討することが必要と考えられる。

【結論】

CIDP における抗スルファチド抗体は、それだけで発症因子とはならないが、病態を修飾する因子として抗 MAG/SGPG 抗体類似的働きをする可能性がある。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 21 年 12 月 日 公 表	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 34 巻 第 4 号
	公 表 内 容	平成 21 年 12 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

〔目的〕

スルファチドは非還元末端に硫酸基をもつ酸性糖脂質で、ヒトでは末梢神経系および中枢神経系のミエリンに多く含まれる。スルファチドに対する抗体の検討は、多発性硬化症、GBS (Guillain-Barré 症候群)、CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)、M 蛋白血症を伴うニューロパチー (IgM-N) などの免疫性神経疾患において行われているが、疾患特異性が低く、正常者でも検出されることから、病態との関連については疑問がもたれている。今回、CIDP における抗スルファチド抗体を測定し、臨床的特徴との関連を改めて検討した。

〔対象・方法〕

1) 対象

2007 年 9 月から 2008 年 2 月の間に、当科に抗糖脂質抗体の検査依頼があった症例のうち、2005 年に提唱されたヨーロッパ神経学会・末梢神経学会合同の診断基準、EFNS-PNS の CIDP 診断基準で probable 以上の 44 例を対象とした。MAG (myelin associated glycoprotein) および SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) に反応することが確認されている IgM M 蛋白をもつ IgM-N の 10 例、正常血清 24 例についても検討の対象とした。

2) 方法

CIDP と正常対照の血中抗スルファチド抗体価を測定し、CIDP については抗体活性により高値群と低値群に分けて臨床的特徴を比較した。また MAG や SGPG に反応する IgM M 蛋白をもつ IgM-N についても、血中抗スルファチド抗体活性や臨床的特徴を検討して

CIDP と比較した。検体について、スルファチドに対する IgM クラスの抗体を ELISA 法で測定し、OD 値を抗体価の指標として用いた。さらに、当科においてルーチンで検討している GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b の 8 種類のガングリオシドに対する IgM, IgG クラスの抗体も同様に測定した。スルファチドに対する抗体については、過去に検討が行われていることの多い IgM クラスに焦点を絞って検討した。さらに IgM-N について血中 IgM クラスの抗 SGPG 抗体と抗スルファチド抗体の軽鎖が一致するかどうかを検討した。

〔結果〕

抗スルファチド抗体価は IgM-N で CIDP および正常対照と比較して有意に高かったが、CIDP と正常対照では差がみられなかった。しかし CIDP の中で、抗スルファチド抗体高値群では低値群に比し運動失調の頻度が有意に高く、遠位優位の障害が多くみられる点や伝導ブロックが有意に少ない点で、IgM-N の特徴と類似していた。CIDP 症例を運動失調を認める群と認めない群に分類し、正常対照と 3 群間で抗スルファチド抗体価を比較すると、運動失調群で非運動失調群および正常対照に比し有意に高いことが確認されたが、非運動失調群と正常対照では有意差を認めなかった。IgM-N において SGPG に対する抗体活性とスルファチドに対するものとの IgM の軽鎖は一致した。

〔考察〕

抗ガングリオシド抗体が高頻度に見られる GBS と異なり、CIDP では同抗体の陽性率は低い。今回の検討でも、44 例中 4 例にみられるのみであり、従来知見が確認された。以下は抗スルファチド抗体に焦点を当てて考察する。

抗スルファチド抗体については、一定した見解は得られていないが、明らかな抗体価高値を示すのは、IgM M 蛋白を伴う例が多い。ニューロパチーに伴う IgM M 蛋白は、MAG/SGPG に対する抗体活性をもつものが多く、同じ硫酸基をもつスルファチドにも交差反応することが推測される。今回の検討で示したように SGPG に対する抗体活性とスルファチドに対するものとで IgM の軽鎖は一致していたことは、同じ抗体が SGPG とスルファチドに反応していることを支持するデータである。CIDP における抗スルファチド IgM 抗体高値群では、運動失調の頻度が有意に高く、遠位優位の障害が多くみられる点や伝導ブロックが有意に少ない点で、抗 MAG/SGPG 抗体活性をもつ IgM M 蛋白陽性のニューロパチーと似た特徴を有することがわかった。低力価の抗スルファチド抗体は、それだけで発症因子となるものではないが、CIDP において末梢神経の炎症機転がはたらき血液神経関門が疎になるなどの条件のもとで、同じく硫酸基を持つ複合糖質を認識する抗 MAG/SGPG 抗体と同様に末梢神経に作用することにより、CIDP の病態を修飾する因子として働く可能性がある。今後は他の硫酸基をもつ複合糖質に対する抗体活性も検討することが必要と考えられる。

審査委員は論文内容の審査並びに公聴会（平成 22 年 2 月 8 日）での審査を行った結果、本論文を博士（医学）学位論文に値するものと認めた。

氏 名	岸 本 英 樹 <small>まし もと ひで き</small>
学位の種類	博 士（医学）
学位記番号	医 第 1 0 1 9 号
学位授与の日付	平 成 2 2 年 3 月 2 3 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	酸化低比重リポ蛋白によるウシ培養関節軟骨細胞における肥大軟骨細胞様形質の誘導
論文審査委員（主 査）	教 授 濱 西 千 秋
（副主査）	教 授 磯 貝 典 孝
（副主査）	教 授 松 尾 理