

の遺伝子多型を検討することで、フッ化ピリミジン系薬剤の抗腫瘍効果と副作用を考えた効率のよい乳癌個別化癌化学療法が行えるものと期待される。本論文は乳癌において初めて TS 遺伝子多型と TS 蛋白発現の関連を検討し、乳癌化学療法の個別化治療への可能性を示している。以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。

氏名	釜田明子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第987号
学位授与の日付	平成21年3月21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	Guillain-Barré 症候群における抗ガングリオシド抗体の新たな測定法が陽性率に及ぼす効果の検討：フォスファチジン酸添加あるいは、ガングリオシド複合体を用いた抗ガングリオシド抗体測定法
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 宮 澤 正 顯

## 論文内容の要旨

### 【目的】

Guillain-Barré 症候群 (GBS) の診断の一助として用いられている、血中抗ガングリオシド抗体測定について、各抗体の陽性率を比較した。また近年新たな検査法として注目されている、フォスファチジン酸 (PA) 添加抗原に対する抗体測定や、GD1a/GD1b ガングリオシド複合体に対する抗体測定を加えることで、陽性率がどのように変化するかも検討した。

### 【方法】

GBS 及び GBS 疑い患者 400 名の血清について、単独のガングリオシドに対する IgM、IgG 抗体を測定した。IgG 抗体については、PA 添加抗原に対する抗体・GD1a/GD1b ガングリオシド複合体に対する抗体も測定し、単独のガングリオシドに対する IgG 抗体価との比較・陽性率の変化を検討した。測定には ELISA 法を用いた。16 例の正常対照および 47 例の疾患対照の検体についても検討した。

### 【結果】

10 種類のガングリオシド単独抗原に対する IgG 抗体を測定したところ、抗 GM1 抗体がもっとも陽性頻度が高く、つづいて抗 GD1b 抗体、抗 GalNAc-GD1a 抗体の順であった。PA 添加による抗体価増強の程度は、各ガングリオシド間で異なったが、全ての抗ガングリオシド抗体で、PA 添加抗原に対する抗体陽性率は、ガングリオシド単独に対する抗体陽性率より上昇した。単独抗原のみを使用した場合と比較して、PA 添加抗原を用いることで全体の陽性率は 4.5 ポイント上昇した。GD1a/GD1b ガングリオシド複合体に対する抗体測定によっても、陽性率は 5.7 ポイント上昇した。そして、これら 2 種類の新規測定法を加えることで、GBS における抗体陽性率は 10.1 ポイント上昇が認められた。

### 【考察】

PA 添加による抗体価増強は、正常及び疾患コントロール群ではみられないこと、および個々のガングリオシドで反応性は異なっていることから、非特異的な反応ではない。PA 添加抗原に対する抗体測定は、PA 添加により認識されやすくなる抗体を検出でき、GBS の血清診断に有用な検出法であると考えられる。また、GD1a/GD1b 複合体に対する抗体は、重症化の指標として臨床的に重要であることが知られていたが、抗体陽性率を上昇させる点でも、有用な検査法であることが確認された。抗 GD1a/GD1b 複合体以外にも、GM1/GD1a 複合体に対する抗体なども存在することがわかっており、それらも検査することによりさらに陽性率が上昇すると考えられる。抗 GD1a/GD1b ガングリオシド複合体抗体がどのように重症化メカニズムに関わっているかについては、詳細はまだ不明であり今後の検討が必要である。

### 【結論】

GBS 急性期血清についての、PA 添加抗原及びガングリオシド複合体に対する抗体測定は、特異度を下げることなく、陽性率が上昇することから、GBS の有用な診断検査となるものである。

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 20 年 12 月 日 公 表	出版物名
	公 表 内 容	近畿大学医学雑誌 第 33 卷 第 4 号
	全 文	平成 20 年 月 日 発 行

〔目的〕

Guillain-Barré 症候群は末梢神経を標的とする自己免疫性疾患であり、急性期には約6割でガングリオシドに対する抗体（特に IgG 抗体）が検出される。この抗ガングリオシド抗体の測定に関して、単独のガングリオシド抗原にフォスファチジン酸 (PA) を添加することにより抗体反応性が変化すること・複数のガングリオシドに対する抗体（抗ガングリオシド複合体抗体）が存在することが、近年報告されている。抗ガングリオシド複合体抗体の中でも、GD1a と GD1b の複合体に対する抗体（抗 GD1a/GD1b 複合体抗体）は、人工呼吸器装着が必要な重症例で陽性率が高いことから、臨床的に重要な抗体である。本研究では、これらの新たな抗体測定法を追加することにより、抗体陽性率にどのような影響を与えるかを検討した。

〔対象・方法〕

1) 対象

2007 年 1 月から 2008 年 11 月の間に、当科に抗体検査依頼のあった検体のうち、Asbury&Cornblath らの診断基準の必要条件である、①2肢以上の進行性筋力低下②腱反射の消失または低下を満たす急性期血清、400 例とした。また、対照として、正常血清 16 例、GBS 以外の神経疾患 47 例についても検討の対象とした。

検体について、GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a, GT1a の 10 種類の糖脂質抗原を用いて、IgM クラスと IgG クラスの抗体活性を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定した。IgG クラスについては、PA 添加抗原に対する抗体・抗 GD1a/GD1b 複合体抗体に対する抗体も測定した。

2) 抗体測定

単独のガングリオシドに対する抗体測定：ガングリオシド 0.2 μg を抗原として用い、ELISA 法にて測定し、各抗体価・陽性率を調べた。

PA との混合抗原に対する抗体測定：単独のガングリオシドと PA を各 0.1 μg ずつ、計 0.2 μg の混合を抗原とし、ELISA 法にて測定し、各単独のガングリオシド 0.2 μg に対する抗体価との比較・陽性率の変化を検討した。

抗 GD1a/GD1b 抗体測定：GD1a と GD1b を各 0.1 μg ずつ混合した抗原を用い、ELISA 法で測定した。既報に基づき①GD1a と GD1b それぞれ単独に対する抗体が共に陰性の場合、複合体に対する抗体の OD 値が 0.1 以上大きいとき②どちらか一方に対する抗体が陽性の場合、陽性である抗体の OD 値より 0.2 以上大きいとき③共に陽性の場合には両者の OD 値を合計したものより大きいときを、抗 GD1a/GD1b 抗体陽性と判定した。単独のガングリオシドに対する IgG 抗体測定の場合の抗体陽性率と比べて、抗 GD1a/GD1b 抗体を測定することによりどれくらい陽性率が上昇したかを検討した。

〔結果〕

ガングリオシド単独抗原に対する IgG 抗体の測定では、抗 GM1 抗体がもっとも陽性頻度が高く、つづいて抗 GD1b 抗体、抗 GalNAc-GD1a 抗体の順であった。PA 添加による抗体価増強の程度は、各ガングリオシド間で異なったが、全ての抗ガングリオシド抗体で、PA 添加抗原に対する抗体陽性率は、ガングリオシド単独に対する抗体陽性率より上昇した。単独抗原のみを使用した場合と比較して、PA 添加抗原を用いることで全体の陽性率は 4.5 ポイント上昇した。GD1a/GD1b ガングリオシド複合体に対す

る抗体測定によっても、陽性率は5.7ポイント上昇した。そして、これら2種類の新規測定法を加えることで、GBSにおける抗体陽性率は10.1ポイント上昇が認められた。

〔考察〕

PA 添加による抗体価増強は、正常及び疾患コントロール群ではみられないこと、および個々のガングリオンドで反応性は異なっていることから、非特異的な反応ではない。PA 添加抗原に対する抗体測定は、PA 添加により認識されやすくなる抗体を検出でき、GBS の血清診断に有用な検出法であると考えられる。PA 添加による抗体反応性の変化は、抗原のもつ電荷及び PA のもつ負電荷が影響している可能性が示唆される。また、GD1a/GD1b 複合体に対する抗体は、重症化の指標として臨床的に重要であることが知られていたが、抗体陽性率を上昇させる点でも、有用な検査法であることが確認された。抗 GD1a/GD1b 複合体以外にも、GM1/GD1a 複合体に対する抗体なども存在することがわかっており、それらも検査することによりさらに陽性率が上昇すると考えられる。抗 GD1a/GD1b 複合体抗体がどのように重症化メカニズムに関わっているかについては、今後の検討が必要である。

審査委員は論文内容の審査並びに公聴会（平成21年2月4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	たけもととしき 武 本 智 樹
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 9 8 8 号
学位授与の日付	平 成 2 1 年 3 月 2 1 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	反回神経リンパ節の術中迅速病理診断に基づいた胸部食道癌至適リンパ節郭清の検討
論文審査委員 (主 査)	教 授 塩 崎 均
(副主査)	教 授 伊 藤 浩 行
(副主査)	教 授 西 村 恭 昌