

論文内容の要旨

氏名	くわはら もとゐ 桑原 基
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1070号
学位授与の日付	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Antibodies to LMI and LMI-containing ganglioside complexes in Guillain-Batte syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré 症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経炎における LM1 に対する抗体の検討)
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 宮 澤 正 顯

【目的】

自己免疫介在性ニューロパチーとして急性経過の Guillain-Barré 症候群 (GBS) と慢性経過の慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) が挙げられる。GBS では約 60% で急性期患者血清中にガングリオシドに対する自己抗体がみられるが、一方で CIDP における標的抗原は未だ不明である。ガングリオシドの一つである LM1 は末梢神経ミエリンに局在することが知られており、GBS における脱髄に関与している可能性がある。また、近年 GBS において単独のガングリオシドに対しては全く、もしくはほとんど反応しないが 2 種のガングリオシドを混合した抗原に対してのみ強く反応する抗ガングリオシド複合体抗体の存在が報告されている。そこで GBS、CIDP における LM1 及び LM1 を含む複合体に対する抗体活性を検討した。

【方法】

GBS40 例、CIDP40 例、その他神経疾患 40 例及び正常対照 15 例で LM1、GM1/LM1、GD1b/LM1 に対する IgG 抗体活性を ELISA で測定した。LM1 及び GM1/LM1、GD1b/LM1 に対する抗体が陽性となった GBS 症例は Nerve conduction study の結果を調査し Ho らの基準で電気生理学的分類をした。

【結果】

GBS では LM1 に対する IgG 抗体を 5 例で、GM1/LM1 に対する IgG 抗体を 3 例で認めた。CIDP では LM1 に対する IgG 抗体を 7 例で、GM1/LM1 に対する IgG 抗体を 1 例で、GD1b/LM1 に対する IgG 抗体を 2 例で認めた。その他神経疾患では LM1 に対する IgG 抗体は認めなかったが 1 例で GD1b/LM1 に対する IgG 抗体を認めた。正常対照では LM1 及び LM1 を含む複合体に対する IgG 抗体は認めなかった。また、LM1 及び GM1/LM1 に対する IgG 抗体が陽性であった GBS 8 例中 5 例が脱髄型と分類され、3 例は分類不能であり軸索型は認めなかった。

【考察】

GBS、CIDP では LM1 に対する IgG 抗体陽性例が多くみられ、LM1 を含む複合体に対する IgG 抗体陽性例もみられた。GBS における抗体陽性例では脱髄型が多く、LM1 及び LM1 を含むガングリオシド複合体は脱髄をきたす自己免疫介在性ニューロパチーの重要な標的抗原の一つである可能性がある。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	2011年 月 日 公表予定	出版物名 Journal of Neuroimmunology
	公表内容	2011年 月 日 発行予定
	全文と要約	

論文審査結果の要旨

(目的)

自己免疫介在性ニューロパチーとして急性経過の Guillain-Barré 症候群 (GBS) と慢性経過の慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) が挙げられる。GBS では約 60% で急性期患者血清中にガングリオシドに対する自己抗体がみられるが、一方で CIDP における標的抗原は未だ不明である。糖脂質の一つである LM1 は末梢神経ミエリンに局在することが知られており、GBS における脱髄に関与している可能性がある。また、近年 GBS において単独のガングリオシドに対しては全く、もしくはほとんど反応しないが 2 種のガングリオシドを混合した抗原に対してのみ強く反応する抗ガングリオシド複合体抗体の存在が報告されている。そこで GBS 及び CIDP における LM1 及び LM1 を含む複合体抗体に対する抗体活性を検討した。

(方法)

GBS 40 例、CIDP 40 例、その他神経疾患 40 例 (運動ニューロン病 10 例、パーキンソン病 4 例、脊髄小脳変性症 3 例、多系統萎縮症 2 例、大脳皮質基底核変性症 1 例、多発性硬化症 6 例、視神経脊髄炎 4 例、重症筋無力症 8 例、ランバート・イトン症候群 2 例)、及び正常対照 15 例で LM1、GM1/LM1、GD1b/LM1 に対する IgG 抗体活性を ELISA で測定した。ELISA は従来の方法で測定し、

抗体陽性の判定は既報告の基準に従った。ただし LM1 に対する抗体は正常対照の平均値+3SD (cOD 0.12) 以上を陽性と判断した。そして、LM1 及び GM1/LM1、GD1b/LM1 に対する抗体が陽性となった GBS 症例は臨床的特徴と Nerve conduction study (NCS) の結果を調査し Ho らの基準で電気生理学的分類をした。

(結果)

GBS では LM1 単独に対する IgG 抗体を 5 例で、GM1/LM1 に対する IgG 抗体を 3 例で認めた。CIDP では LM1 単独に対する IgG 抗体を 7 例で、GM1/LM1 に対する IgG 抗体を 1 例で、GD1b/LM1 に対する IgG 抗体を 2 例で認めた。その他神経疾患では LM1 単独に対する IgG 抗体は認めなかったが 1 例 (視神経脊髄炎) で GD1b/LM1 に対する IgG 抗体を認めた。正常対照では LM1 単独及び LM1 を含む複合体に対する IgG 抗体は認めなかった。また、LM1 単独及び GM1/LM1 に対する IgG 抗体が陽性であった GBS は計 8 例であり、性は全て男性、先行感染は 2 例が呼吸器感染、3 例が消化器感染であり 3 例は明らかな先行感染を認めなかった。2 例で脳神経麻痺の合併を認め、NCS による電気生理学的検査の検討にて 8 例中 5 例が脱髄型と分類され 3 例が分類不能であり、軸索型は認めなかった。

(考察)

LM1 は末梢神経ミエリンに局在することが知られており、過去にも GBS や CIDP において LM1 単独に対する抗体を検討した報告があるが LM1 を含む複合体について検討はされていない。本研究において GBS 及び CIDP では LM1 単独と LM1 を含む複合体に対する IgG 抗体陽性例が GBS で計 20%、CIDP で計 25% とその他神経疾患、正常対照より多くみられた。GBS における抗体陽性例では脱髄型が多く、LM1 は脱髄をきたす自己免疫介在性ニューロパチーの重要な標的抗原の 1 つである可能性がある。

審査委員は論文内容の審査並びに公聴会(平成 24 年 1 月 31 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	若山 曉美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第 1071 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Influence of target size and eccentricity on binocular summation of reaction time in kinetic perimetry (動的視野測定における反応時間の両眼加重に対する指標サイズと偏心度の影響)
論文審査委員 (主査)	教授 稲 瀬 正 彦
(副主査)	教授 重 吉 康 史
(副主査)	教授 土 井 勝 美