

【結語】

*hTIN-ag* の large deletion を示し、NPH と類似した臨床組織学的所見を呈する 1 小児例を、世界で初めて報告した。*NPHP* に異常が見つからない NPH 患者も少なからず存在していることから、*hTIN-ag* の異常は、一部の NPH の発症に関連している可能性があることが示された。

以上の研究結果は、NPH の末期腎不全への進展の新たな原因と機序を明らかにしたものであるとともに、NPH の責任遺伝子の候補を同定したものである。このことは、今後の本症患者の治療的介入にも貢献するものと思われる。また最終試験にも合格しており、博士論文としての価値を十分有すると思われる。

氏 名	鈴木 聖子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医第 1085 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	Guillain-Barré 症候群における抗 GQ1 b 抗体の反応特異性と臨床徴候の関連

論文審査委員 (主査)	教授	楠	進
(副主査)	教授	加藤	天美
(副主査)	教授	宮澤	正顯

論文内容の要旨

【目的】

抗 GQ1b IgG 抗体は、Miller Fisher 症候群 (MFS)、Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE)、眼筋麻痺を伴う Guillain-Barré 症候群 (GBS) などの自己免疫性神経障害で高頻度に検出される。抗 GQ1b 抗体陽性血清では糖鎖末端構造が同じである GT1a にも抗体活性がみられることが多い。また GQ1b 単独よりフォスファチジン酸 (PA) を加えた抗原に強く反応する抗体もあり、それぞれの相対的な反応の強さは症例により異なる。同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも異なる神経症候を呈する原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討するため、GQ1b、GT1a、GQ1b+PA に対する IgG 抗体の反応特異性を調べた。

【方法】

2006 年 10 月から 2009 年 7 月までに我々に検査依頼のあった全ての抗 GQ1b IgG 抗体陽性の MFS (197 例)、BBE (20 例)、GBS (78 例)、その他 (52 例) について、また意識障害、球麻痺、眼球運動障害、筋力低下、運動失調の各臨床症状の有無で、GQ1b、GT1a、GQ1b+PA に対する抗体活性の強さを比較した。

【結果】

球麻痺が有る群はない群と比し GQ1b より GT1a に対する抗体価が高い例が有意に多く ( $p < 0.001$ )、抗 GT1a 抗体価が有意に高かった ( $p = 0.019$ )。眼筋麻痺が有る群はない群と比し、抗 GQ1b+PA 抗体価が有意に高かった ( $p = 0.004$ )。筋力低下がある群はない群と比し GQ1b より GT1a に対する抗体価が高い例が有意に多かった ( $p = 0.029$ )。失調がある群はない群と比し抗 GQ1b+PA 抗体価が有意に高く ( $p < 0.001$ )、また GT1a より GQ1b に対する抗体価が高い例が有意に多かった ( $p = 0.018$ )。3 疾患の比較では、GBS は MFS と BBE に比し、GQ1b より GT1a に対する抗体活性が高い例が有意に多く ( $p = 0.009$ )、BBE は MFS と GBS に比し、抗 GQ1b 抗体価が +PA で増強する例が有意に少なかった ( $p = 0.004$ )。

【考察】

各症状の有無と抗体反応性の関連が認められ、抗体の反応特異性がそれぞれの神経微候発症のメカニズムにおいて重要と考えられた。特に BBE 患者に検出される抗 GQ1b 抗体は GQ1b そのものに対する特異性が高く、この反応性の違いが中枢神経障害をきたす要因のひとつと考えられた。抗体の反応性が特定の臨床症状に関連するメカニズムとしては、それぞれの反応特異性が抗体の標的部位への accessibility に影響を与えている可能性がある。しかし、これらの抗体の結合活性の差がどのように病理機序に関与するかについては、さらに今後の詳細な検討が必要である。

【結論】

GBS では MFS や BBE と比し、GQ1b よりも GT1a に強く反応する抗体がみられることが多い。BBE における抗 GQ1b 抗体は、抗原への PA 添加により反応性が増強しない例が多く、この反応性が中枢神経障害をきたす要因の一つと考えられた。抗 GT1a 抗体と球麻痺との関与が確認され、その他の症状においても抗体反応特異性の違いが臨床症状の多様性に関連することが示唆された。

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 24 年 月 日 公表予定	出版物名
	公表内容	近畿大学医学雑誌 第 37 巻 第 1 号
	全文と要約	平成 24 年 月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

【目的】

抗 GQ1b IgG 抗体は、Miller Fisher 症候群(MFS)、Bickerstaff 型脳幹脳炎(BBE)、眼筋麻痺を伴う Guillain-Barré 症候群(GBS)などの自己免疫性神経障害で高頻度に検出される。抗 GQ1b 抗体陽性血清では糖鎖末端構造が同じである GT1a にも抗体活性がみられることが多い。また GQ1b 単独よりフォスファチジン酸 (PA) を加えた抗原に強く反応する抗体もあり、それぞれの相対的な反応の強さは症例により異なる。同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながら異なる神経症候を呈する原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討するため、GQ1b、GT1a、GQ1b+PA に対する IgG 抗体の反応特異性を調べた。

【方法】

2006年10月から2009年7月までに我々に検査依頼のあった全ての抗 GQ1b IgG 抗体陽性の MFS(197 例)、BBE(20 例)、GBS(78 例)、その他 (52 例) について、また意識障害、球麻痺、眼球運動障害、筋力低下、運動失調の各臨床症状の有無で、GQ1b、GT1a、GQ1b +PA に対する抗体活性の強さを比較した。

【結果】

球麻痺が有る群はない群と比し GQ1b より GT1a に対する抗体価が高い例が有意に多く ( $p < 0.001$ )、抗 GT1a 抗体価が有意に高かった ( $p = 0.019$ )。眼筋麻痺が有る群はない群と比し、抗 GQ1b+PA 抗体価が有意に高かった ( $p = 0.004$ )。筋力低下がある群はない群と比し GQ1b より GT1a に対する抗体価が高い例が有意に多かった ( $p = 0.029$ )。失調がある群はない群と比し抗 GQ1b+PA 抗体価が有意に高く ( $p < 0.001$ )、また GT1a より GQ1b に対する抗体価が高い例が有意に多かった ( $p = 0.018$ )。3 疾患の比較では、GBS は MFS と BBE に比し、GQ1b より GT1a に対する抗体活性が強い例が有意に多く ( $p = 0.015$ )、BBE は MFS と GBS に比し、抗 GQ1b 抗体価が+PA で増強する例が有意に少なかった ( $p = 0.004$ )。

【考察】

各症状の有無と抗体反応性の関連が認められ、抗体の反応特異性がそれぞれの神経微候発症のメカニズムにおいて重要と考えられた。特に BBE 患者に検出される抗 GQ1b 抗体は GQ1b そのものに対する特異性が高く、この反応性の違いが中枢神経障害をきたす要因のひとつと考えられた。抗体の反応性が特定の臨床症状に関連するメカニズムとしては、それぞれの反応特異性が抗体の標的部位への accessibility に影響を与えている可能性がある。しかし、これらの抗体の結合活性の差がどのように病態機序に関与するかについては、さらに今後の詳細な検討が必要である。

審査委員は論文内容の審査及びに公聴会 (平成 24 年 2 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	牧村 ちひろ			
学位の種類	博士 (医学)			
学位記番号	医第 1086 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	Prospective Study Evaluating the Plasma Concentrations of Twenty-Six Cytokines and Response to Morphine Treatment in Cancer Patients (血漿中サイトカイン濃度とモルヒネ治療効果に関する前向き臨床研究)			
論文審査委員 (主査)	教授	中川	和彦	
(副主査)	教授	稲瀬	正彦	
(副主査)	教授	中尾	慎一	