

学位論文審査結果の報告書

氏 名 濱田征宏

生 年 月 日 昭和 54年 12月 7日

本 籍 (国籍) 日本

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 第 1185 号






学位授与の条件 学位規程第5条該当
(博士の学位)

論 文 題 目

Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in
anti-MAG neuropathy; possible clinical relevance

抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおける抗HNK-1 IgM M蛋白
の反応特異性; 臨床的意義の可能性について

審 査 委 員

(主 査)	堀 雄	
(副主査)	池上 信司	
(副主査)	宮澤 正雄	
(副 査)		
(副 査)		

論文内容の要旨

【目的】

抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは myelin-associated glycoprotein (MAG) および sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG) に反応し、それぞれの HNK-1 エピトープを認識する IgM M 蛋白が血中にみられる。MAG、SGPG 以外に HNK-1 エピトープを有するものとして P0 や PMP-22、更にはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの Phosphacan などが知られている。本疾患は比較的均質な臨床像を呈するが、臨床経過は早いものから緩徐なものまで多様である。各症例の M 蛋白が HNK-1 糖鎖をもつ複合糖質のどれに親和性が強いのか、すなわち M 蛋白の反応特異性の違いが臨床経過に関連する可能性を考えた。そこで本ニューロパチー患者血中 IgM の、MAG と Phosphacan に対する抗体活性の強さの違いと臨床特徴との関連を比較検討した。

【方法】

2005年1月から2011年12月に近畿大学神経内科で抗体を測定し、MAG/SGPG に対する抗体活性が認められた MAG ニューロパチー 36 例について、MAG/SGPG 抗体測定以降の臨床経過、治療内容、治療反応性を各医療施設に調査を行った。更に MAG/SGPG 抗体陽性判明時の血清を用いて MAG、Phosphacan に対する抗体活性を ELISA 法にて測定した。

【結果】

最終的に 36 例中 19 例で臨床調査が可能であった。この計 19 例を本研究における対象症例とした。ELISA を用いて測定した MAG または Phosphacan 単独での抗体活性と臨床特徴には関連はみられなかった。一方、Phosphacan と MAG に対する抗体活性の比 (P/M 比) に着目した結果、P/M 比と INCAT スコア上昇度には正の相関を認め、P/M 比 1 以上群は 1 未満群に比べて INCAT スコア上昇 (Δ INCAT スコア) が優位に高かった。更に INCAT スコア上昇度 (INCAT progression index) も P/M 比 1 以上群で有意に高かった。

【考察】

今回、MAG ニューロパチーにおける臨床徴候、神経症状の推移を患者血清における MAG と Phosphacan に対する抗体活性と比較した。その結果、MAG より Phosphacan に対する抗体活性が高い症例、つまり P/M 比が 1 以上の症例では 1 未満と比較して Δ INCAT スコア、更には INCAT progression index が優位に高く、神経症状の進行程度が大きく、進行速度も速い傾向が見られた。HNK-1 エピトープを有する蛋白質である P0 や PMP22 を用いた既報告では、MAG のみでなく P0 や PMP22 にも抗体活性が見られた症例で治療反応性が低く、IgM M 蛋白の反応特異性の違いが治療抵抗性などに関係することが示されており、その点において本研究結果と合致する所見であった。本研究結果は、難治性神経疾患である本疾患の優れたバイオマーカーの開発につながる可能性がある。Phosphacan は、中枢神経、末梢神経における神経細胞の成長、再生などに関与している重要な分子であるが、末梢神経障害の病態との関連は不明の点が多い。今後 Phosphacan に対する抗体活性自体の意義についても検討が必要と考えられる。

【結論】

抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおいて、IgM M 蛋白の反応特異性と臨床経過に関連性が見られた。抗体の P/M 比が高いほど症状の進行速度が速いことが明らかになり、P/M 比が本疾患のバイオマーカーのひとつになる可能性が示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2014年 10月 16日 online掲載	出版物名
	公 表 内 容	Neuroscience Reseach doi : 10.1016/j.neures.2014.09.010
	全 文	2014年 10月 16日 online掲載

論文審査結果の要旨

[目的]

抗MAG抗体陽性ニューロパチーではmyelin-associated glycoprotein (MAG)およびsulfated glucuronyl paragloboside (SGPG)に反応し、それぞれのHNK-1エピトープを認識するIgM M蛋白が血中にみられる。MAG、SGPG以外にHNK-1エピトープを有するものとしてP0やPMP-22、更にはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンのPhosphacanなどが知られている。本疾患は比較的均質な臨床像を呈するが、臨床経過は早いものから緩徐なものまで多様である。各症例のM蛋白がHNK-1糖鎖をもつ複合糖質のどれに親和性が強いのか、すなわちM蛋白の反応特異性の違いが臨床経過に関連する可能性を考えた。そこで本ニューロパチー患者血中IgMの、MAGとPhosphacanに対する抗体活性の強さの違いと臨床特徴との関連を比較検討した。

[方法]

2005年1月から2011年12月に近畿大学神経内科で抗体を測定し、MAG/SGPGに対する抗体活性が認められた抗MAG抗体陽性ニューロパチー36例について、MAG/SGPG抗体測定以降の臨床経過、治療内容、治療反応性を各医療施設に調査を行った。更にMAG/SGPG抗体陽性判明時の血清を用いてMAG、Phosphacanに対する抗体活性をELISA法にて測定した。

[結果]

最終的に36例中19例で臨床調査が可能であった。この計19例を本研究における対象症例とした。ELISAを用いて測定したMAGまたはPhosphacan単独での抗体活性と臨床特徴には関連はみられなかった。一方、PhosphacanとMAGに対する抗体活性の比(P/M比)に着目した結果、P/M比とINCATスコア上昇度には正の相関を認め、P/M比1以上群は1未満群に比べてINCATスコア上昇(Δ INCATスコア)が優位に高かった。更にINCATスコア上昇度(INCAT progression index)もP/M比1以上群で有意に高かった。

[考察]





今回、抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおける臨床徴候、神経症状の推移を患者血清におけるMAGとPhosphacanに対する抗体活性と比較した。その結果、MAGよりPhosphacanに対する抗体活性が高い症例、つまりP/M比が1以上の症例では1未満と比較して Δ INCATスコア、更にはINCAT progression indexが優位に高く、神経症状の進行程度が大きく、進行速度も速い傾向が見られた。HNK-1エピトープを有する蛋白質であるP0やPMP22を用いた既報告では、MAGのみでなくP0やPMP22にも抗体活性が見られた症例で治療反応性が低く、IgM M蛋白の反応特異性の違いが治療抵抗性などに関係することが示されており、その点において本研究結果と合致する所見であった。本研究結果は、難治性神経疾患である本疾患の優れたバイオマーカーの開発につながる可能性がある。また、今回MAGとPhosphacanを用いてM蛋白のHNK-1エピトープに対する親和性を測定したが、この親和性が病期によって変化していくのか否か、更には治療によって変化するか否か等、今後の検討が必要である。Phosphacanは、中枢神経、末梢神経における神経細胞の成長、再生などに関与している重要な分子であるが、末梢神経障害の病態との関連は不明の点が多い。今後Phosphacanに対する抗体活性自体の意義についても検討が必要と考えられる。

[結論]

抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおいて、IgM M蛋白の反応特異性と臨床経過に関連性が見られた。抗体のP/M比が高いほど症状の進行速度が速いことが明らかになり、P/M比が本疾患のバイオマーカーのひとつになる可能性が示唆された。今後は、更に症例数を増やしていくと共に、今回検討できなかったHNK-1エピトープに対する親和性が病期中で変化していくのか、治療によって変化するかについての検討が必要である。本研究によって抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおけるM蛋白のHNK-1エピトープに対する親和性と臨床における関連性について新たな知見が得られ、神経病態制御学として価値の高い研究と考えられた。審査委員は論文の審査及び公聴会(平成27年2月3日)での審査を行った結果、本論文を博士學位論文に値するものと認めた。

博士学位論文最終試験結果の報告書

平成 27 年 2 月 10 日

審査委員	主査	橋本 進	
	副主査	池上 信司	
	副主査	宮澤 正雄	
	副査		
学位申請者氏名	濱田 征宏		
論文題目	<p>Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in anti-MAG neuropathy; possible clinical relevance</p> <p>抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおける抗HNK-1 IgM M蛋白の反応特異性; 臨床的意義の可能性について</p>		
要旨	<p>抗MAG抗体陽性ニューロパチーではMAGやSGPGの持つHNK-1エピトープに対する抗体活性を示すIgM M蛋白が血中に存在することが知られており、比較的均質な臨床像を呈するが、臨床経過は早いものから緩徐なものまで多様である。神経系にはMAG・SGPG以外にもHNK-1エピトープをもつ複合糖質が存在し、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンのPhosphacanもそのひとつである。各症例のM蛋白がHNK-1糖鎖をもつ複合糖質のどれに親和性が強いのか、すなわちM蛋白の反応特異性の違いが臨床経過に関連する可能性を考えた。そこで本ニューロパチー患者血中IgMの、MAGとPhosphacanに対する抗体活性の強さをELISAにて測定し、臨床特徴との関連を比較検討した。その結果、MAGまたはPhosphacan単独に対する抗体活性と臨床徴候の関連はみられなかったが、PhosphacanとMAGに対する抗体活性の比(P/M比)に着目したところ、P/M比とINCATスコア(末梢神経障害の程度を表すスコア)上昇度には正の相関を認め、P/M比1以上群は1未満群に比べてINCATスコア上昇(ΔINCATスコア)が優位に高かった。更にINCATスコア上昇度(INCAT progression index)もP/M比1以上群で有意に高かった。この結果から抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおける神経障害の進行速度はIgM M蛋白の反応特異性と関連することが示唆された。公聴会では以下の項目について質疑応答が行われた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 疫学(男性に多い理由、地域別、人種差など)や合併疾患 感覚障害などに関して他に評価方法は 病態機序の補体介在性において M蛋白の反応特異性は経過にて変化するのか(エピトープスプレディングに関して) 新規治療法など今後の展開 抗体の変異部における塩基配列の検討 <p>以上の質問に申請者は的確に回答し、最終試験合格と判断された。</p>		