

氏名	山崎 啓史
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 1 5 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和5年2月17日
論文題目	抗 Neurofascin155 抗体関連疾患における中枢神経障害に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 東京大学 特任 飯野 正光 教授 東京医科歯科 教授 杉原 泉 大 学 東京医科歯科 教授 高橋 英彦 大 学

審査の結果の要旨

自己免疫による神経変性疾患としての抗 Neurofascin155(NF155)抗体関連疾患について、脳脊髄液中における自己抗体と中枢神経障害の関係について解析が行われた。抗 NF155 抗体が末梢血清中に確認され、末梢神経障害を示し Autoimmune neuropathy (AN) と診断された5例、及び中枢末梢連合脱髄症 (CCPD) と診断された2例の、計7例の症例について、脳脊髄液中の抗体濃度と臨床像の関係を見たところ、AN 病型に比較して CCPD 病型で抗 NF155 抗体価が高い傾向が見られ、CCPD 症例では血液脳関門が破綻していた可能性が示唆された。

患者血清中の抗体に中枢神経障害作用があるかを解析するために、マウスを用いたモデル実験を行った。マウス側脳室にチューブを差し込み、患者から得られた IgG 溶液を、浸透圧ポンプを用いて 28 日間注入して、運動機能への影響、及び中枢神経系における抗体の分布を解析した。CCPD 抗体注入モデルでは注入開始 28 日後に後肢歩隔が増大して、運動失調が見られた。AN 抗体注入あるいは健常対照ヒト IgG 注入では運動機能に影響が見られなかった。マウス脳組織での分布を解析したところ、CCPD 抗体はミクログリアに集積したが、AN 抗体あるいは健常対照ヒト IgG ではそのような明確な蓄積は求められなかった。ミクログリアへの蓄積は、CCPD 抗体から抗 NF155 抗体を吸収した血清でも見られたことから、抗 NF155 抗体以外の抗体が蓄積していた可能性があり、実際にウエスタンブロット法で NF155 以外のタンパク質に反応する抗体が、CCPD 血清 IgG では確認された。

一方、AN と健常者の血清 IgG からは確認できなかった。

以上の結果より、CCPD 患者血清中には、脳内に移行して何らかの神経障害により運動失調を起こす抗体の存在が推定された。但し、その抗体は NF155 に対するものではなく別の分子に対する抗体である可能性が考えられた。以上の結果は、自己抗体による中枢神経系の障害に対する理解を進めるものであり、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。