

ギラン・バレー症候群で上昇する IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体の運動神経・筋接合部における免疫組織化学的・電気生理学的研究

申請者氏名 長岡 匠

【論文内容の要旨】

本論文は、ギラン・バレー症候群において抗ガングリオシド抗体の 1 種である IgG 抗 N-acetyl-galactosaminyl-CD1a (GalNAc-CD1a) 抗体の役割について免疫組織学的及び電気生理学的解析から論じたものである。

ギラン・バレー症候群は、四肢筋力低下を主な徴候とする末梢神経障害である。約 60% の患者で発症急性期に血清中の抗ガングリオシド抗体が陽性となっており、10 種類以上ある抗体の種類によって症状が異なるとされている。申請者は、抗ガングリオシド抗体のうち抗 GalNAc-CD1a 抗体に着目し、GalNAc-CD1a の局在部位とイオンチャンネル機能に及ぼす影響を検討した。

その結果、神経組織を用いた GalNAc-CD1a の局在性については、ウシ脊髄では運動神経にのみ局在するが、ラット脊髄では運動神経及び感覚神経の両方に発現していることを見出した。また、ラットにおいて感覚神経ではランビエ絞輪に限局するが運動神経ではランビエ絞輪及び近傍の軸索にまで存在する相違を明らかにした。

一方、抗 GalNAc-CD1a 抗体が自発性筋活動電位及び電位依存性カルシウムチャンネル (VDCCs) へ及ぼす影響を調べたところ、ラット培養神経・筋接合モデルでは自発性筋活動電位を抑制すること、PC12 細胞を用いた検討では抗 GalNAc-CD1a 抗体が細胞表面の GalNAc-CD1a と結合することにより VDCCs 電流が抑制されるとの結論を得た。

以上のとおり、本論文は GalNAc-CD1a の存在部位とその抗体の機能を明らかにしており、運動神経障害が引き起こされる機序を新たに示唆するものである。

【審査結果の要旨】

本論文は、ギラン・バレー症候群において IgG 抗 GalNAc-CD1a 抗体が神経終末の GalNAc-CD1a に結合することによりカルシウムチャンネルの機能を障害する可能性を示しており、本症候群の発症機序の 1 つを示唆するもので、論理的な考察が十分に行われている。申請者は、公開発表会で研究内容を明確に説明し、また口頭試問での最終試験において研究に関する背景及び関連する知識を十分に有することを認めた。総合的に見て、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると判定する。

平成 26 年 3 月
(主査) 渡邊 善照
(副査) 知久馬 敏幸
(副査) 堀口 よし江