

氏 名 (本 籍)	村 田 佳 子 (滋 賀 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 1 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 7 年 9 月 1 4 日
学 位 論 文 題 目	Antiganglion neuron antibodies correlate with neuropathy in Sj · gren's syndrome ( 抗 神 經 節 細 胞 抗 体 は シ ェ ー グ レ ン 症 候 群 に 合 併 す る ニ ュ ー ロ パ チ ー に 関 係 す る )
審 査 委 員	主 査 教 授 木 村 宏 副 査 教 授 大 川 匡 子 副 査 教 授 佐 藤 浩

## 論文内容要旨

*整理番号	517	(ふりがな) 氏名	むらた よしこ 村田 佳子
学位論文題目	Antiganglion neuron antibodies correlate with neuropathy in Sjögren's syndrome. (抗神経節細胞抗体はシェーグレン症候群によるニューロパチーに 関係する)		
<p>[背景と目的] シェーグレン症候群の腺外合併症として中枢および末梢神経を含む多彩な神経合併症が報告されている。その中でもニューロパチーは様々な病型を呈し、特に感覚性ニューロパチーはシェーグレン症候群に特徴的とされている。ニューロパチーの病因として、患者血清中における抗神経抗体の存在を示す報告を考慮すると、液性免疫が何らかの役割を果たしている可能性がある。しかし抗神経抗体がニューロパチーの発症に関与するか否かは明らかではない。我々は、先ずシェーグレン症候群によるニューロパチー患者血清中の抗神経節細胞抗体の有無について検索し、次に抗神経節細胞抗体の特徴と病態との関連について検討した。</p> <p>[方法] 以下の患者及び健常者群の血清を用いてすべての実験を行った。</p> <p>シェーグレン症候群によるニューロパチー患者 3 名(患者 1: ataxic sensory neuropathy, 患者 2: small fiber neuropathy, 患者 3: sensory polyneuropathy)と、コントロールとしてニューロパチーのないシェーグレン症候群患者 6 名、血管炎性ニューロパチー患者 4 名、正常ボランティア 3 名を対象とした。シェーグレン症候群の診断はヨーロッパ・アメリカシェーグレン症候群改訂分類基準を用いた。ニューロパチーの診断は神経学的所見、電気生理学的検査、組織学的所見等を用いて評価した。</p> <p>1) ラット神経組織(大脳、小脳、脊髄、後根神経節、坐骨神経)と内臓組織(唾液腺、肝臓、腎臓、脾臓、骨格筋)を抗原として、患者血清を一次抗体、抗ヒト IgG 抗体を二次抗体として用いたウエスタンブロット法を行い、抗神経節細胞抗体の有無とその組織特異性について検討した。</p> <p>2) 患者血清を一次抗体、抗ヒト IgG 抗体を二次抗体としてラット後根神経節の免疫組織染色を行い、抗原蛋白の局在について検討した。</p> <p>3) 患者血清を含む培養液中にラット初代培養後根神経節細胞を孵置し、神経細胞と血清との反応性について、上記のごとく免疫染色により調べた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

## 【結果】

1) 患者1-3の血清では、後根神経節と反応するバンドを認め、抗神経節細胞抗体が存在した。バンドの高さは患者間で異なり(患者1:140-150kDa、患者2:60-70kDa、患者3:30-40kDa,)、対応抗原は患者により異なると考えられた。コントロール群では全てにおいて後根神経節に反応性を認めなかった。また患者1の血清は、脊髄・後根神経節・坐骨神経に反応したが、その他の神経組織や内臓組織には反応しなかった。患者2の血清は後根神経節・坐骨神経・唾液腺に、患者3の血清は後根神経節・坐骨神経に反応した。

2) ラット後根神経節の免疫組織染色において、患者1 (ataxic sensory neuropathy) の血清では大径および小径細胞の細胞質と細胞膜が顆粒状に染色されたが、深部感覚を伝える大径ニューロンが主であった。患者2 (small fiber neuropathy) では表在覚を伝える小径細胞の核周囲が染色され、患者3 (sensory polyneuropathy) では大径および小径細胞の細胞質がび慢性に染色された。一方、各コントロール群では、抗核抗体陽性の患者血清でのみ核に染色性が認められたが、その他の血清では染色性は観察されなかった。以上のように、抗神経節細胞抗体は各々の病型で病変の首座となるニューロンで染色性が観察された。

3) 患者1-3の血清で培養後根神経節細胞の細胞膜に染色性を認めた。各コントロール群では染色性を認めなかった。

【考察】シェーグレン症候群に合併するニューロパチー患者血清中には抗神経節細胞抗体が存在し、染色された神経細胞の種類はニューロパチーの病型と密接な関係を認めた。このことからニューロパチーの病因に抗神経節抗体が深く関わっていると考えられた。血管炎性ニューロパチー患者血清中に抗神経節細胞抗体が存在しなかったことは、これらの抗体が神経障害に伴って二次的に産生されたものではないことを示唆している。

ニューロパチー患者血清は、後根神経節に加え脊髄や坐骨神経とも反応した。一般に神経節細胞から種々の蛋白が中枢や末梢に軸索流によって輸送されており、抗原蛋白が中枢や末梢に輸送されている可能性が考えられた。

患者2の血清は唾液腺組織にも反応したことから、抗原は後根神経節と唾液腺両者に存在する共通抗原である可能性が示唆された。患者1と3の血清は唾液腺組織と反応したが、後根神経節と分子量が異なっており、後根神経節の抗原蛋白と分子相同性を有する蛋白が唾液腺組織に存在することを意味しているのかもしれない。

抗神経節細胞抗体は培養神経節細胞の細胞膜に結合したことから、細胞膜に結合した抗神経節細胞抗体が免疫反応を惹起しうる可能性が考慮された。抗原と抗体が反応するための機序として、病的な状態でのサイトカイン等の刺激による抗原の細胞膜への移動や自己抗体の細胞内への侵入などが考えられた。

【結語】ニューロパチーを合併するシェーグレン症候群患者血清中には、病型を反映する抗神経節細胞抗体が存在し、ニューロパチーの病因に液性免疫が関与している可能性を示唆する。

### 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	517	氏名	村田 佳子
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>シェーグレン症候群は主として中年女性に好発する涙腺と唾液腺を標的とする臓器特異的自己免疫疾患であるが、腺外病変を伴う全身性の自己免疫疾患でもある。本研究は、感覚性ニューロパチー合併症に焦点をあて、患者血清中に含まれる抗神経抗体の存在とニューロパチー発症との関連性を検討したものである。</p> <p>ヒト血清を患者および正常ボランティアから採取し、1) ラット組織抗原に対するウエスタンブロット法、2) ラット後根神経節の免疫組織化学。および3) ラット初代培養後根神経節細胞との免疫染色反応性、の3つの方法で検討した。</p> <p>その結果、ニューロパチーを合併するシェーグレン症候群患者血清中には、病型を反映する抗神経節抗体が存在し、ニューロパチーの病因に液性免疫が関与する可能性が示された。</p> <p>以上の研究は、ニューロパチーを合併するシェーグレン症候群の治療法開発に重要と考えられ、博士(医学)の授与に値するものと判定された。</p> <p style="text-align: right;">(平成17年8月31日)</p>			