



Title	自己免疫性小脳失調症における臨床像の検討研究と抗神経抗体測定に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	工藤, 彰彦
Description	配架番号 : 2894
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16402号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95394
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KUDO_Akihiko_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 工藤 彰彦

審査担当者	主査	教授	石田 晋
	副査	教授	氏家 英之
	副査	教授	神谷 温之

学 位 論 文 題 名

自己免疫性小脳失調症における臨床像の検討研究と抗神経抗体測定に関する研究
(Studies on the clinical features and methods for detecting neural antibodies in autoimmune cerebellar ataxia)

学位論文は 1. 自己免疫性小脳失調症 (autoimmune cerebellar ataxia: ACA) における臨床像の検討と 2. ACA を含む自己免疫性脳炎の自己抗体測定と新規自己抗体測定系の確立で構成されている。申請者は北海道大学病院脳神経内科の入院患者を後方視的に検討し, ACA が小脳性運動失調症に占める割合が 5.3%であることを報告した。申請者は ACA の臨床像の検討を発展させ, 血清または髄液を対象に, 免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法を新規自己抗体測定系として開発・検証した。まず他施設との共同研究を含め 245 例で抗体測定を行い 7 例 (2.9%) で Sez612 抗体陽性例を見出し, さらに免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法を行い, 抗原 (Sez612) を特異的に同定できる事を示した。また北海道大学病院脳神経内科の入院患者から自己免疫性脳炎患者を後方視的に検討し, LGI1 抗体陽性例 5 例を見出した。この例で免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法を行い, 髄液検体で対照群と比較して抗原 (LGI1) が特異的に同定できることを示した。

審査にあたり, まず副査の神谷温之教授から免疫機序による中枢神経の障害の可逆性について質問があり, 申請者は早期の段階では中枢神経の炎症と神経組織の機能障害が主体のため免疫治療により不可逆な障害を回避できるが, 小脳組織の萎縮に至る晩期の段階では不可逆となるため, 早期診断と早期治療が重要であると回答した。次に, ACA と自己免疫性脳炎の違いについて質問があり, 申請者は病態としては自己抗体が関与している部分で両者は重複した疾患群であり, ACA では小脳症状が主体であるが, 例えば Sez612 は小脳のみならず海馬や大脳皮質に発現しているタンパク質であり, 認知機能低下や精神神経症状などの症状も合併しうると回答した。免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法で, NMDAR 抗体と AQP4 抗体が同定できない理由について質問があり, 申請者は両者の抗原抗体反応を評価するためには特にタンパク質の立体構造が重要のためライセートの中で立体構造が維持できていない可能性があることを回答した。

副査の氏家英之教授から ACA は液性免疫が主体か、細胞性免疫が主体かについて質問があり、申請者は Sez612 抗体を含む細胞表面抗原抗体では抗体自体の病原性がある点で液性免疫が主体であり、Yo 抗体に代表される細胞内抗原抗体では細胞障害性 T 細胞と共同して障害を引き起こすため、細胞性免疫の要素が大きく、この抗体ごとの違いは治療戦略の違いにつながると回答した。次に、ACA を引き起こす未知の抗体は存在するかについて質問があり、既知の抗体が陰性であるが免疫組織染色により自己抗体の存在が支持される例があるため、未知の抗体も予想されることを回答した。LGI1 抗体陽性例で PSM 値の同じ患者で治療前・治療後での変化について質問があり、予備実験では LGI1 抗体陽性例の治療後の検体を使用した場合、PSM は 0 となっている例があり、低下が予想されると回答した。LGI1 と同時に ADAM22 などの複合体蛋白が同定される理由に関して質問があり、複合体を形成したまま、検体中の LGI1 抗体と反応して免疫沈降されると回答した。

最後に主査の石田晋教授から非傍腫瘍性 ACA における自己抗体産生の機序について質問があり、申請者は先行感染やワクチンが誘引となる例は報告されているが、これらの先行するエピソードがなく発症する例が多く、未だに原因は不明であると回答した。また、自己免疫性疾患の合併について質問があり、ACA においても橋本病やシェーグレン症候群などの自己免疫性疾患が合併している例が多いと回答した。ショットガンプロテオミクス法で同定される非特異的な抗原に関して、真のターゲットをどのように見出すかについて質問があり、戦略として①多数例のコントロールを含めたデータと比較して、ユニークに同定された抗原②病原性の観点ではシナプスの細胞表面に発現している抗原がターゲットとなり、同じ臨床病型をとる複数症例で同じく同定されれば新規の自己抗体として信頼度が高いと回答した。

この論文は、まだまだ不明点が多い ACA の臨床像の一端を明らかにした点において高く評価され、今後の ACA と自己免疫性脳炎における自己抗体の研究を通してさらなる臨床像と病態の解明が期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。