

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

菊池 崇之

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Level of CSF CXCL10 is Highly Elevated and Decreased After Steroid Therapy in Patients with Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy (髄液 CXCL10 値は自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー患者で高度に上昇し、ステロイド療法により低下する)

掲載誌 Clinical and Experimental Neuroimmunology (in press)

主査 宮部 斉重
副査 長谷 都
副査 中田 なぎさ

[論文の要旨・価値] 【背景】自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー (GFAP-A) は抗 GFAP 抗体の出現を特徴とする自己免疫性脳炎である。その病態は未だ不明であり、診断や治療効果判定に有用な指標は確立されていない。本研究では GFAP-A を含む 6 疾患由来の髄液を用いて網羅的にケモカインを測定し、GFAP-A の病態解明や治療効果の指標になり得るかを解析した。

【方法・対象】当院脳神経内科に入院した炎症性及び非炎症性神経患者 38 例 (GFAP-A 3 例, 神経サルコイドーシス 3 例, 多発性硬化症 13 例, 視神経脊髄炎 4 例, 中枢神経系免疫関連有害事象 3 例, HTLV-1 関連脊髄症 [HAM] 6 例, 非炎症性神経疾患 6 例) を対象とした。臨床情報は血液所見 (白血球数, CRP)、髄液所見 (細胞数, 蛋白濃度)、modified Rankin Scale、頭部及び脊髄の MRI 画像を収集した。患者からの髄液は免疫治療開始前あるいは再発・増悪時に採取し、髄液中ケモカイン (CXCL9, CXCL10, CXCL13, CCL3, CCL4, CCL17, CCL20, CCL22) は Luminex[®] アッセイもしくは cytometric bead array 法で解析した。

【結果】対象者の臨床情報では罹病期間が GFAP-A 群で中央値 0.05 年 [0.03 - 1.17] と短く、HAM 群で中央値 13 年 [0.8 - 17.0] と長い特徴を認めた。炎症マーカーである血清 CRP 値、髄液中の細胞数及び蛋白濃度には全群間で有意差は認められなかった。髄液中ケモカイン濃度は GFAP-A 群では中央値が CXCL10 (10736.1 [8786.7 - 149079.0] pg/ml, $P < 0.05$)、CXCL13 (378.4 [239.9 - 412.2] pg/ml, $P < 0.01$)、CCL22 (159.939 [130.5 - 413.9] pg/ml, $P < 0.01$) であり、非炎症性神経疾患群より統計学的有意に上昇していた。GFAP-A 群は全例がステロイド療法により臨床所見の改善を認めた。髄液 CXCL10 の中央値は治療前の 10736.1 [8786.7 - 149079.0] pg/ml から 1879.0 [793.9 - 4360.0] pg/ml まで低下したが、非炎症性神経疾患群 187.6 [92.3 - 266.0] pg/ml と同等までは低下しなかった。また、GFAP-A 患者 3 例中 2 例では高次脳機能指標より先行して CXCL10 値の改善が観察された。

【考察】GFAP-A 患者由来髄液ではヘルパー T (Th)1 細胞の遊走に関連する CXCL10 が異常高値を示した。他に濾胞ヘルパー T (Tfh) 細胞や B 細胞の遊走に関連する CXCL13、Th2 細胞や制御性 T (Treg) 細胞の遊走に關与する CCL22 も高値であった。以上から Th1, Th2, Tfh, Treg, B 細胞が GFAP-A 病態形成に關与し、中でも Th1 細胞の重要性が示唆された。さらに、治療後、臨床的指標よりも先に髄液中 CXCL10 の低下を認め、CXCL10 が治療効果を予測するバイオマーカーとなる事も示唆された。

【本論文の価値】GFAP-A は近年提唱された疾患でその病態も不明であり、診断や治療法も確立されていない。本研究で得られた知見は GFAP-A の病態解明と治療法開発に繋がる大変貴重な報告と言える。

[審査概要] 教育棟 5 階セミナー室 6 において主査 1 名、副査 2 名及び陪席者 1 名で実施された。申請者による約 20 分のプレゼンテーションでは研究背景、手法、結果、考察及び今後の展開についての確かな発表がなされた。その後、約 40 分の質疑応答では性別・疾患や重症度によるケモカイン CXCL10 発現に対する影響、GFAP-A 病態における CXCL10 産生機序並びに CXCL10 による脳内への免疫細胞の遊走メカニズムなど多岐に渡る質問がなされたが、申請者は終始真摯な態度で概ね的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語 (英語) 試験等の評価] 申請者は、学位論文の内容、研究内容の発表及び質疑応答から十分な研究能力及び専門的学識を有すると判断した。英語読解能力に関しては引用文献の 1 つを指定し、抄録を和訳する事で評価し、十分な英文読解力を有すると判断した。受審態度は常に真摯であり、研究に対する意欲や今後の展開への意気込みも感じられた。以上により申請者菊池崇之君は学位 (博士) 授与に値する人物であると判断した。