

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 706 号	学位申請者	永田 龍世
審査委員	主査	浅川 明弘	学位 博士 (医学)
	副査	中村 雅之	副査 下堂 蘭 恵
	副査	花谷 亮典	副査 原 博満
<p>主査および副査の5名は、令和5年5月22日、学位申請者 永田 龍世 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 抗gAChR抗体の測定でより感度が高いとされているCBA法はあまり行なわれていないのか？ (回答) CBA法は行なわれているが臨床応用されていない。臨床応用されているRIA法、LIPS法についてはRIA法は定量できるものの、主に$\alpha 3$サブユニットに対する抗体を検出しているため、サブユニット毎に検出することができるLIPS法を今回用いた。</p> <p>質問2) FNSD/CDの診断は他の精神疾患ではうまく説明されない必要があるがどのようにしたのか？ (回答) DSM-5の診断基準に照らし合わせ、脳神経内科医が診断した。他の精神疾患の除外に関しては精神科医による評価が行なわれていない症例については、うつ症状や統合失調症などの明らかな精神疾患がない症例を選択した。</p> <p>質問3) 精神症状の有病率はどうであったか？ (回答) 今回の研究は自律神経症状や免疫、自己抗体を焦点としていたので精神症状の有病率は評価していない。今後、評価方法を吟味して改めて検討したい。</p> <p>質問4) 抗gAChR抗体陽性者に特徴的な症状はあるか？ (回答) 自律神経症状のなかでも起立性低血圧と体位性頻脈症候群が多かった。</p> <p>質問5) 自己免疫性自律神経節障害(AAG)にFNSD/CDが併発ないしは修飾された可能性はあるか？ (回答) まず、現在のところAAGの診断に際し明確な基準は存在しない。一つの診断基準として抗gAChR抗体が陽性で、自律神経症状を有していることを基準とすることがコンセンサスを得られつつある。その点で本研究では抗gAChR抗体が陽性で自律神経症状を有する15例はAAGの診断基準を満たすと言える。これらの症例に関してAAGに中枢神経症状を合併する可能性があることは、既報告例も多くあるため、AAGにFNSD/CDが合併した可能性は否定できない。</p> <p>質問6) 免疫治療についてはどうであったか？罹病期間と治療反応性に差はあるか？ (回答) 免疫治療に関しては陽性者12例、陰性者37例で行なった。ステロイドやガンマグロブリン大量投与、血液浄化療法などが施行され、有効例も多いが、有効率については評価方法が統一されていなかったため、今後改めて検討していく。</p> <p>質問7) 抗gAChR抗体は髄液中に存在するのか？ (回答) 本研究や先行研究は血液中から検出しており、既報告においても検索した範囲では髄液中から検出したという報告はなかった。</p> <p>質問8) 抗gAChR抗体は特殊な実験室で測定しているのか？それとも一般企業に依頼するのか？ (回答) 研究期間中は一般企業での測定は行なわれていなかったため、共同研究者に依頼した。現在は、企業での測定も可能である。</p> <p>質問9) 抗gAChR抗体陽性者に先行感染や、腫瘍合併例が多いなどの特徴はあるか？ (回答) 先行感染については抗gAChR抗体陽性16例中1例(6.3%)、陰性43例中4例(9.3%)で認められた。腫瘍合併例については陽性6例、陰性22例に全身CTで評価しており、陽性例に腫瘍は認めず陰性例6例(27.3%)に腫瘍を認めた。先行感染の有無に差はなく、抗gAChR抗体陽性例で腫瘍合併例が少ない結果となったが、先行研究においては抗gAChR抗体と腫瘍との関連の可能性も記載されている。結果が異なった理由として全例に腫瘍検索をしていないことや症例数が少ないことが挙げられ、今後、追加精査や症例数を増やしていくことが必要であると考えた。</p> <p>質問10) 炎症所見は認めていないが、急性期には炎症所見を認めるのではないか？ (回答) 発症から数日の急性期の検体が採取できていないため明確なことは分からない。ただし、本研究では発症から3ヶ月以内の症例が3例(陽性1例、陰性2例)含まれており、炎症所見は認めなかった。</p> <p>質問11) 先行研究の動物実験で自律神経以外の評価はしているか？抗体を発現させての評価もしてい</p>			

最終試験の結果の要旨

(706)

ないか？

(回答) $\alpha 3$ サブユニットの蛋白をラットに腹腔内投与することで抗体の産生には成功しているが、同ラットにおいて、自律神経障害の評価はしているが運動症状など他の症状の評価はしていない。

質問 1 2) 感覚障害など症状の評価はどのように行なったか？

(回答) 感覚障害に関しては VAS や図示などを利用した。自律神経症状については COMPASS31 を参考に質問紙表を用いたり、シェロングテストで評価したりした。

質問 1 3) 論文中に神経伝導検査を 9 例に施行し、異常はなかったと記載しているが、9 例にしか施行しなかったのか？抗体の有無で差はあったか？

(回答) 抗 gAChR 抗体陽性例で施行しているのは 9 例であり、論文受理後に 1 例加わり 10 例で施行したが、いずれも異常は認めなかった。抗体陰性例では 25 例に施行しており、2 例で非特異的な所見を認めたが、その他症例では異常を認めなかった。ただし、AAG に末梢神経障害を合併する例があることが知られており、今後も注意していく必要があると考えている。

質問 1 4) 傍腫瘍性神経症候群では抗体陽性例が存在するが、脳神経内科で複数の抗体を測定して、より診断に近づけるようなことはしているのか？

(回答) 全例ではないが、傍腫瘍性神経症候群関連抗体を始め、複数の抗体を測定するようにしている。ただし、費用や検体量の問題、他の研究施設への依頼や同意書の取得の必要性などがあるため、研究においては選択バイアスが働いてしまうと考えている。

質問 1 5) マウスなど動物実験をする予定はあるか？過去に自己免疫性脳症の動物実験はあるか？

(回答) 先行研究も含め自己免疫性脳症の動物実験は当教室でも行っていないため、検討しているところではあるが、まずは動物実験のプロトコルを確立させることが必要であると考えている。

質問 1 6) AAG で炎症性マーカーは上昇するのか？

(回答) 先行研究において、AAG の inclusion criteria に炎症マーカーの有無は言及されておらず、また、既報告においても AAG で炎症マーカーが上昇していたという報告はない。

質問 1 7) 抗 gAChR 抗体は agonist か antagonist か？

(回答) 機能低下を来すため antagonist と考えられている。

質問 1 8) 抗 gAChR 抗体が認識するエピトープの検索や機能面の実験を行なっているか？

(回答) 今回は臨床研究であり、上記のような実験は行っていない。

質問 1 9) 起立性低血圧や体位性頻脈症候群が抗 gAChR 抗体陽性例に多い理由に他の抗体の関与はあるか？抗 gAChR 抗体が関与しているのか？

(回答) AAG では上記症状が多いことが複数の先行研究で示されており抗 gAChR 抗体が関与しているのではないかと考えている。

質問 2 0) 喫煙歴のある症例はどれくらいいるか？

(回答) 抗 gAChR 抗体陽性 16 例中 4 例 (25.0%)、陰性 43 例中 4 例 (9.3%) に喫煙歴を認めた。

質問 2 1) 今回の研究で女性例が多い理由はなぜか？

(回答) 対象が FNSD/CD であり既報告にばらつきはあるものの男女比は 1:2~10 で女性に多い疾患なのでそこを反映していると考えている。本研究においても男女比 1:3 であり大きく逸脱していない。

質問 2 2) 抗体価によって症状の重症度に差はあるか？

(回答) 今回の測定法は LIPS であり、定性については確立しているが定量については議論の余地があるところであり本研究では定量的評価はしていない。ただし、RIA での実験系では抗体量と自律神経障害の重症度が相関することが示されている。

質問 2 3) 抗 gAChR 抗体陰性例について、FNSD/CD との関連はあるのか？

(回答) FNSD/CD や自己免疫性脳症について未知の自己抗体の存在を考えており、今後の研究で明らかにしていきたい。

質問 2 4) 脳脊髄液減少症で同様の症状を示すことがあるがその可能性はあるか？

(回答) 今回の対象症例では脳脊髄液減少症を来すような髄液圧の低下した症例は認めなかった。

質問 2 5) 抗 gAChR 抗体が産生される理由は何か？

(回答) 自律神経節を認識していることは分かっているが、先行研究においてもその産生機序については不明である。

質問 2 6) 患者の中には心理的要因が含まれている方がいるのか？除外しているのか？心理的要因の有無で抗体の陽性率に差はあるか？

(回答) 心理的側面の評価が難しく、評価ができていない。聴取できた一部の症例では、例えば幼少期にいじめにあつたり、親が離婚していたりする症例は含まれている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。