福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	Ratio of alpha2-macroglobulin levels in cerebrospinal fluid and serum: an expression of neuroinflammation in acute disseminated encephalomyelitis(内容・審査結果要旨)
Author(s)	鈴木, 雄一
Citation	
Issue Date	2019-09-30
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1051
Rights	© 2019. This accepted manuscript version is made available under the CC-BY-NC-ND 4.0 license. Published version: Pediatr Neurol. 2019 Sep;98:61-67. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.020
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-05-05T14:39:48Z

Fukushima Medical University

論　文　内　容　要　旨

氏名（しめい）	すずき　ゆういち 鈴木　雄一
学位論文題名	Ratio of alpha 2-macroglobulin levels in cerebrospinal fluid and serum: an expression of neuroinflammation in acute disseminated encephalomyelitis （髄液と血清のα２-マクログロブリンの比は急性散在性脳脊髄炎における神経炎症を反映している）

【背景】急性脳炎と脳症（AEE）は子どもの生命を脅かす疾患として重要である。しかし、発症初期は診断に難渋することが多く、また緊急性が高いため確定診断を待たずに治療を行わなければならないことが少なくない。α2-マクログロブリン（α2M）は、血清において炎症の初期段階で増加する糖タンパクである。我々は、α2M が髄液および血液中において炎症の初期段階で増加することに注目した。本研究では、α2M が AEE の発症初期にどのような関連があるかどうかを検討した。

【対象・方法】AEE のうち、急性播種性脳脊髄炎（ADEM）と感染症関連の急性脳症（AE）、AEE と初期に鑑別の困難な熱性痙攣重積発作（FSE）と熱性痙攣単純型（FS）の患者から発症後 24 時間以内に得られた髄液と血清のサンプルを用いた。サンプルは、採取後速やかに－80°の状態で保存されていた。最終の確定診断は各病院の臨床医が行った診断名を用いた。髄液 α2M と血清 α2M について Immunoblotting 法と ELISA 法を用いて疾患別に比較検討した。尚、この研究は福島県立医科大学の倫理委員会より承認されている（受付番号 1684）。

【結果・考察】髄液 α2M は ADEM 患者が、AE 患者および FS 患者より有意に高値を示した（ADEM4.7μg/ml、AE2.1μg/ ml、FSE1.1μg/ ml、FS1.0μg/ ml；p = 0.02, p ＜0.01）。また、ADEM 患者における α2M レベルの CSF 中と血清中の比は、FSE 患者におけるそれよりも有意に高かった（p = 0.04）。ADEM と他の疾患を鑑別するためのカットオフ値を 2.5μg/ml に設定すると、感度 100%、特異度 80%であった。一方、血清 α2M は疾患の間で有意差を認めなかった。また、ADEM 患者における髄液 α2M の経時的な検討では、ステロイドパルス療法後に髄液 α2M のバンド濃度が低下していたのに対し、診断までに時間を要してステロイドパルス療法を施行できなかった ADEM 患者ではバンド濃度は低下しなかった。脳内のα2M 産生細胞を調べるために、単純ヘルペス脳炎患者の組織切片を免疫組織化学的に検討した。星状細胞様細胞およびミクログリア様細胞は、抗α２M抗体に陽性シグナルを認めた。

【結論】髄液中のα2M 濃度と血清中のα2M 濃度の比は ADEM 患者の神経炎症を反映しており、ADEM における早期神経炎症マーカーであることが示唆された。

※日本語で記載すること。１２００字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 31 年 7 月 5 日

大学院医学研究科長様：

下記の通り，学位論文の審査を終了したので報告いたします.

【審査結果要旨】

氏名：　鈴木 雄一

学位論文名：　Ratio of alpha2-macroglobulin levels in cerebrospinal fluid and serum: an expression of neuroinflammation in acute disseminated encephalomyelitis

本研究は、小児期の生命を脅かし得る一方初期診断に難渋することが少なくない疾患である急性脳炎と炎症（AEE）において、髄液および血液中において炎症の初期に増加するα2-マクログロブリン（α2M）がどのように関連するかを検討した研究である。対象としては AEE に分類される急性播種性脳脊髄炎（ADEM）および単純ヘルペス脳炎を選択し、対照として感染症関連の急性脳症（AE）、熱性けいれん重積発作（FSE）および単純型熱性けいれん（FS）を選択した。この研究結果によれば、髄液においてα2M は ADEM 患者において AE 患者及び FS 患者より有意に高値を示し、また ADEM 患者における髄液と血清のα2M の比は、FSE 患者におけるものよりも有意に高かった。ADEM と他疾患を鑑別するための髄液α2M のカットオフ値を設定し検討したところ、ADEM を他疾患から感度 100%特異度 80%で鑑別することができた。一方、髄液α2M については疾患間で有意差を認めなかった。髄液α2M の治療反応による経時的変化を検討したところ、ステロイドパルス療法をおこなった場合速やかな低下が認められる一方、同治療を行わなかった場合低下が認められなかった。脳内のα2M 産生細胞を調べるため AEE に分類される単純ヘルペス脳炎患者の組織切片を用いて免疫組織学的検討を行ったところ、抗α2M 抗体はアストロサイト様細胞およびミクログリア様細胞と反応を示した。同様に神経炎症のマーカーとなるとされる Il-6 との相関についての追加研究が望まれる。また髄液α2M 値と疾患重症度の相関などについても明らかにしていく必要がある。また脳病理組織を用いてα2M 産生細胞を明らかにしようとした試みは大変評価すべきと考えられるが、他方脳組織内のタンパク質は標本作成過程で染み込みが生じる場合があり、あわせ周辺組織において血液脳関門の破たんや出血の有無なども検討した上で論じる必要がある。また髄液での変化を見たのは ADEM 患者においてであり、今後可能であれば ADEM 患者の脳病理組織における変化を検討する必要があるものと思われる。

本研究は、α2M と神経炎症との関連を生化学的および組織学的に示したものである。脳内α2M 産生細胞を in vivo ではじめて明らかにし、髄液と血清のα2M 比を検討することで脳内でのα2M 産生の程度を評価することができる可能性を示した。このことにより、ADEM

患者において神経炎症の程度を評価できる可能性を示した。これは小児期の生命を脅かし得る一方初期診断に難渋することが少なくない疾患である AEE の神経炎症の臨床的評価・診断をさらに進歩・向上させるものであり、医療への貢献が大きいと考えられる。したがって論文審査委員の総意として、本研究論文は学位論文に値すると判断した。

論文審査委員　主査　金井 数明
副査　橋本 優子
副査　石岡 賢