

審査の結果の要旨

氏名 森田大児

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*)感染後には、血中に脱髄因子として知られる抗 galactocerebroside(Gal-C)抗体が上昇することが報告されている。本研究は *M. pneumoniae* 感染後の神経障害の病態機序解明を目的とし、*M. pneumoniae* から抽出した脂質(M-lipid)をウサギに接種して血中抗体価を検討し、また得られたウサギ血清のラット坐骨神経内への注入を行い、免疫学的、病理学的検討を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. 日本白色種のウサギ 6羽ずつに、M-lipid あるいは精製 Gal-C を 4回接種し、抗 Gal-C 抗体活性を測定しつつ、経過を観察した。また、2羽に完全フロイントアジュバントのみを接種し、対照群とした。結果、M-lipid 接種ウサギ 6羽全てと、Gal-C 接種ウサギ 4羽に抗 Gal-C IgM, IgG 抗体活性を認めた。対照群 2羽に抗 Gal-C 抗体活性は認めなかった。
2. M-lipid 接種ウサギのうち、1羽が 3 回目の抗原接種後、抗 Gal-C IgG 抗体活性が上昇を示した時点で両後肢の筋力低下と痛覚鈍麻を発症し、数日の経過で急激に増悪した。また、別の 1羽が初回抗原接種から 5 週を経過した頃より 2 週間程度、両前肢の軽度の筋力低下を来した。従来報告と異なり、精製 Gal-C 接種ウサギと対照群は、いずれも明らかな神経症状を呈さなかった。
3. M-lipid と Gal-C を、薄層クロマトグラム(TLC)プレートに置き展開し、ウサギ血清による TLC 免疫染色を行った。結果、M-lipid を接種し、抗 Gal-C 抗体高値であった血清を用いた免疫染色と、Gal-C を接種し抗 Gal-C 抗体高値であった血清を用いた染色では、ともに M-lipid 中の複数の糖脂質が特異的に染色された。これにより、*M. pneumoniae* 菌体には Gal-C 様の糖鎖をもつ糖脂質成分が存在することが確認され、同成分への免疫反応により抗 Gal-C 抗体が上昇することが示唆された。

4. 神経症状が出現したウサギの病理学的検討では、著明な後肢の運動感覚障害を発症したウサギの、腰髄下部から馬尾にかけての組織は、強い炎症のためか一部出血を伴い溶解していた。観察し得た腰髄では、一部にクモ膜下出血とそれに伴う白質梗塞像と壊死像を認めた。標本作製範囲に明らかな脱髄所見は認められなかった。その他の部位に明らかな異常所見を認めなかった。両前肢の筋力低下を来したウサギも観察を行ったが、明らかな異常所見を認めなかった。従来報告されている Gal-C 接種ウサギのような脱髄モデルとはならなかったが、肺炎マイコプラズマもしくはその抽出物質の接種により神経症状を来した動物の報告はなく、今回の結果は意味があるものと考えた。
5. 各々のウサギ血清の中で、抗 Gal-C IgG 抗体価がピーク時の血清の、他の糖脂質に対する IgG 抗体活性を測定したところ、一部のウサギに GA1, CDH, CTH の 3 種の中性糖脂質に対する反応が認められたが、ガングリオシドとの反応は認められなかった。
6. M-lipid を接種し両後肢の運動感覚障害を来したウサギ(A)、両前肢の筋力低下を来したもの(B)、Gal-C を接種して抗 Gal-C IgG 抗体上昇のみられたウサギのうち 1 羽の、抗 Gal-C IgG 抗体価がピーク時の血清各 20 μ l を、それぞれ 3 本、6 本、3 本の Wistar ラットの坐骨神経に注入した。対照群として、抗原接種前の血清、対照群ウサギの血清を、それぞれ 3 本、9 本に注入した。血清注入 5 日後の坐骨神経の病理所見では、(A)を注入した 3 本中 1 本、(B)を注入した 6 本中 2 本に脱髄所見が認められた。

本論文は *M. pneumoniae* 感染後の Guillain-Barré 症候群や急性散在性脳脊髄炎などの神経障害でみられる抗 Gal-C 抗体の上昇が、菌体の糖脂質成分に対する免疫反応によるものであることを示し、さらに感作動物血清が脱髄活性を有することを示したものである。本研究は、*M. pneumoniae* 感染後神経障害の病態機序の解明に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。