[別紙２]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名　平川　美菜子

本研究は、Guillain-Barré 症候群(GBS)の発症機序、病態に関与することが知られている抗糖脂質抗体の診断的・病因的意義を明らかにするため、抗糖脂質抗体活性に及ぼすリン脂質の影響の解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

１、GBS 患者の抗 GM1 IgG 抗体および Fisher 症候群患者の抗 GQ1b IgG 抗体の反応性に及ぼす様々なリン脂質の効果を検討した。抗 GM1 IgG 抗体の活性は、GM1 にホスファチジン酸(PA), ホスファチジルイノシトール(PI), ホスファチジルセリン(PS), リゾホスファチジルエタノールアミン(LPE), ホスファチジルエタノールアミン(PE), リゾホスファチジルコリン(LPC), カルジオリピン(CL)の各種リン脂質を加えた混合抗原に対して増強した。一方、抗 GQ1b IgG 抗体活性はこれらのリン脂質添加による増強効果がないことが示された。

２、上記の抗体の反応性に及ぼすリン脂質の増強効果が異なる要因を解析した。抗 GM1 IgG 抗体陽性症例および抗 GQ1b IgG 抗体症例の先行感染について解析した結果、先行感染の病原体の違いによる可能性は否定的であると示された。またウサギに GM1 と PA を接種する実験を行った結果、GM1 に対してよりも GM1 と PA の混合抗原に対して高い活性を持つ抗体は産生されず、先行感染のときにリン脂質が GM1 様エピトープと一緒にヒト免疫系に認識されてガングリオシド単独に対するよりもガングリオシドとリン脂質の混合抗原に対して高い活性を持つ抗体が作られるという可能性は否定的であると示された。

３、上記の抗体の反応性に及ぼすリン脂質の増強効果が異なる要因を解析した。GM1 や

GQ1b のガングリオシドの物理化学的な特徴の違いによる可能性を検討し、GM1 と同様に末端に Gal-GalNAc 基を有し、GQ1b と同様に末端にジシアロシル基を有するという 2 つの性質をあわせ持つ GD1b に対する抗体の反応性に及ぼすリン脂質の効果を解析した。その結果、ジシアロシル基を認識する抗体の場合には増強効果が乏しいことが判明した。リン脂質の持つリン酸基の負電荷が抗原抗体反応に影響を及ぼすと考えられ、抗体活性に対するリン脂質の増強効果は、抗体の認識するエピトープの持つ電荷が重要であることが示された。

４、リン脂質のうちスフィンゴミエリン（SM）を混合抗原として加えたときには抗体活性は低下した。SM 存在下における抗体活性の低下は、GBS および類縁疾患にみられる抗糖脂質抗体に共通すると示された。

５、抗糖脂質抗体は GBS の早期診断のマーカーにもなっており、PA などのリン脂質を混合抗原として用いる ELISA 法の抗体測定によって、抗体活性が増強され抗体の検出率が高くなり、GBS 診断に大変有用な検査方法であると示された。

以上、本論文は GBS における抗糖脂質抗体の反応性に及ぼすリン脂質の影響を明らかにした。本研究は GBS の発症および病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。