

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

ばく うんしる

申請者氏名 朴 琅實

イヌの代表的な原因不明の中樞神経炎症疾患として壊死性脳炎と肉芽腫性髄膜脳脊髄炎(GME)がある。壊死性脳炎は炎症を伴う壊死性病変を特徴とし、病変が大脳皮質に分布する壊死性髄膜脳炎(NME)と大脳白質に分布する壊死性白質脳炎(NLE)に分けられる。NME は pug、Maltese、Papillon などに、NLE は Yorkshire terrier、French bulldog に好発し、犬種特異的な発症が知られている。一方、GME は肉芽腫性病変を特徴とし、大脳白質、小脳、脊髄に病変が観察され、犬種特異性は乏しい。NME、NLE および GME の病理発生は様々な知見から免疫介在性であると推測されているが、そのメカニズムは未だ解明されていない。そこで本研究では、上記三疾患について、症例を病理学的に詳細に検討し、また病態動物モデルの作製を試みることにより、三疾患の病理発生解明を行った。

第 1 章では NME、NLE 及び GME の実際の症例を用いて、それぞれの特異的な病変及びその分布を病理組織学的に比較・検討した。NME 25 例の犬種は pug(13 例)、Maltese(2 例)、Papillon(2 例)、その他(8 例)であった。これらの症例では大脳皮質で顕著な壊死病変が観察された。NLE は 5 例観察したが、うち 3 症例が Yorkshire terrier であった。壊死病変は主に大脳白質に認められた。GME 9 例の犬種は様々で、犬種特異性は乏しいと考えられた。GME では特徴的な肉芽腫性病変が小脳および脊髄でもっとも顕著に認められた。次いで、三疾患の脳内炎症細胞に関しては、CD3 陽性 T 細胞のみで有意差があり、GME で最も多く認められた。NME と NLE においては、glial fibrillary acid protein (GFAP)陽性星状膠細胞に IgG が沈着し、CD3 陽性 T 細胞が接する像が多数認められた。以上の所見より、イヌの NME、NLE および GME はそれぞれ特徴的な病態を有しているが、いずれも CD3 陽性 T 細胞が関わっていることが明らかになった。また、NME と NLE では GFAP に対する自己抗の関与が再確認された。

イヌの炎症性脳疾患の病変が疾患特異性を示した背景には免疫炎症反応がそれぞれで異なる可能性があると考え、第 2 章では NME、NLE、GME の凍結組織(NME: 2 例、NLE: 4 例、GME: 2 例および対照: 3 例)を用いて、cytokines と chemokine receptors の発現および発現細胞を比較した。cytokine に関しては、NME

では IFN- γ 、NLE では IL-4、GME では IL-17 がそれぞれ高発現していた。chemokine receptor では、NME と NLE では CXCR3 が、GME では CCR2 が高発現していた。さらに、二重蛍光染色により、IL-17 発現細胞の同定を行ったところ、三疾患とも CD163 陽性マクロファージが IL-17 陽性であり、とくに GME で最も顕著であった。以上の結果から、NME と GME ではそれぞれ IFN- γ と IL-17 が特異的に高発現し、これらの疾患の特徴的な病変形成に関与すると考えられた。

第 3 章では、ラットを用いてイヌの NME モデル疾患作製を試みた。ラットの大脳皮質と小脳についてそれぞれ乳剤を作製、別のラットの皮下に注射した。その結果、大脳乳剤投与群のみの大脳皮質に、空胞変性または壊死性病変が観察された。病変の分布は NME のそれと類似していた。病変部に浸潤していた細胞は CD3 陽性 T 細胞、Iba-1 陽性 CD163 陰性 microglia であった。また、病変が認められたラットでは星状膠細胞の GFAP に対する自己抗体や 星状膠細胞に接する T 細胞が検出された。以上の所見より大脳乳剤を投与したラットの病態はイヌ NME の初期病態のモデルになりえると考えられた。

一方、ラットの小脳乳剤投与群では炎症反応を伴う脱髄が小脳、脳幹および脊髄で観察され、血清には髄鞘蛋白質に対する自己抗体が顕著に検出された。イヌの NME、NLE、GME では脱髄や髄鞘蛋白質に対する自己抗体は認められないことから、小脳乳剤投与群はイヌ疾患モデルとしては不適切と思われた。

本研究によりイヌの髄膜脳脊髄炎 3 疾患の病態の相異を明らかにすることができた。さらに、ラットに同種の大脳乳剤を投与することでイヌの NME の初期病態をある程度反映するモデルを作製することができた。イヌの自然症例とラットモデルを用いた病態解析により NME の病理発生には GFAP に対する自己抗体、T 細胞および microglia が重要な役割を果たしていることが明らかになった。これらの研究成果は今後イヌの免疫介在性中枢神経疾患のメカニズムを解明するのに役立つと思われる。

本研究で得られた一連の知見は、イヌの NME、NLE および GME 等、未だ原因が解明されていない脳炎のメカニズムを理解する上で、非常に重要な情報を提供するものと考えられた。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。