

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 佐藤亮太

〔題名〕

Autocrine TNF-alpha increases penetration of MAG antibodies across the blood-nerve barrier in anti-MAG neuropathy

(MAG ニューロパチーでは自己分泌 TNF- α が MAG 抗体の血液神経関門透過を亢進させる)

〔要旨〕

ミエリン関連糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein: MAG) は、神経組織の髄鞘に局在する膜貫通糖蛋白であり、MAG に対する自己抗体 (MAG 抗体) を有する患者では脱髄性末梢神経障害をきたす。MAG ニューロパチー患者の腓腹神経標本では、髄鞘に MAG 抗体が沈着しており、MAG 抗体は血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) を通過して、末梢神経内に侵入していることが想定される。しかし、MAG 抗体の BNB 通過機序は解明されていない。本研究では、MAG ニューロパチー患者血清、BNB *in vitro* モデル、MAG ニューロパチー患者から採取した腓腹神経標本を用いて、MAG 抗体が BNB を通過する機序を明らかにすることを目的とした。全 RNA トランスクリプトーム解析と免疫染色を用いたハイコンテンツイメージング解析を行い、MAG ニューロパチー患者血清によって内皮細胞の NF- κ B が活性化し、TNF- α の発現が亢進した。BNB *in vitro* モデルを用いた透過性実験では、MAG ニューロパチー患者血清を作用させることで、10kDa デキストランや IgG の透過性を変化させずに、IgM や MAG 抗体の透過性を亢進させた。患者血清に TNF- α 中和抗体を添加することで IgM や MAG 抗体の透過性は抑制された。電子顕微鏡観察では腓腹神経内 BNB の密着結合は保たれており、BNB 構成血管内皮細胞内に多数の小胞が確認された。本研究で使用した MAG ニューロパチー患者血清には TNF- α の有意な濃度上昇はなかった。MAG ニューロパチー患者では、BNB 構成血管内皮細胞の自己分泌 TNF- α を介してトランスサイトシスによって BNB を通過していることが示唆された。TNF- α 阻害薬は既存の薬剤であり、TNF- α 阻害薬による MAG ニューロパチー患者への新たな治療戦略が期待される。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 5 年 2 月 10 日

報告番号	甲 第 1662 号	氏 名	佐藤 亮太
論文審査担当者	主査教授	藤 田 晃	
	副査教授	王-田 耕 治	
	副査教授	中 森 和 之	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Autocrine TNF-alpha increases penetration of MAG antibodies across the blood-nerve barrier in anti-MAG neuropathy (MAG ニューロパチーでは自己分泌 TNF- α が MAG 抗体の血液神経関門透過を亢進させる)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Autocrine TNF-alpha increases penetration of MAG antibodies across the blood-nerve barrier in anti-MAG neuropathy (MAG ニューロパチーでは自己分泌 TNF- α が MAG 抗体の血液神経関門透過を亢進させる)			
掲載雑誌名 (Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation 掲載予定)			
著者 (全員を記載) Ryota Sato, Fumitaka Shimizu, Motoi Kuwahara, Yoichi Mizukami, Kenji Watanabe, Toshihiko Maeda, Yasuteru Sano, Yukio Takeshita, Michiaki Koga, Susumu Kusunoki, Takashi Kanda			
(論文審査の要旨) ミエリン関連糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein: MAG) は、神経組織の髄鞘に局在する膜貫通糖蛋白であり、MAG に対する自己抗体 (MAG 抗体) を有する患者では脱髄性末梢神経障害をきたす。MAG ニューロパチー患者の腓腹神経標本では、髄鞘に MAG 抗体が沈着しており、MAG 抗体は血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) を通過していることが想定される。本研究では、MAG ニューロパチー患者血清、BNB in vitro モデル、MAG ニューロパチー患者から採取した腓腹神経標本を用いて、MAG 抗体が BNB を通過する機序を明らかにした。全 RNA トランスクリプトーム解析と免疫染色を用いたハイコンテンツイメージング解析では、MAG ニューロパチー患者血清によって内皮細胞の NF- κ B が活性化し、TNF- α の発現が亢進した。BNB in vitro モデルを用いた透過性実験では、MAG ニューロパチー患者血清が、10kDa デキストランや IgG の透過性を変化させずに、IgM や MAG 抗体の透過性を亢進させ、TNF- α 中和抗体を添加することで亢進した IgM や MAG 抗体の透過性は抑制された。電子顕微鏡観察では BNB の密着結合は保たれ、BNB 構成内皮細胞に多数の小胞が確認された。MAG 抗体は、BNB 構成内皮細胞の自己分泌 TNF- α を介して、トランスサイトosisによって BNB を通過していることが示唆され、TNF- α 阻害薬による MAG ニューロパチー患者への新たな治療戦略が期待される。 本論文は、MAG 抗体が BNB を透過していることを明らかにし、TNF- α や NF- κ B が MAG 抗体の BNB の透過に関与していることを示した論文である。TNF- α 阻害薬が MAG ニューロパチーへの新たな治療薬として期待できることを示唆した報告であり、学位論文として価値あるものと認めた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。