

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1269 号	氏 名	池 田 淳 司
論文審査担当者	主 査 工 穰 副 査 福 島 菜 奈 恵・矢 崎 正 英・中 島 一 郎		

(論文審査の結果の要旨)

肥厚性硬膜炎 (HP) は硬膜に炎症性および線維性の肥厚をきたし、頭痛、脳神経障害、運動失調、意識障害、脊髄機能障害などを呈する。免疫介在性 HP の原因となる基礎疾患には、ANCA 関連血管炎 (AAV)、IgG4 関連疾患 (IgG4RD)、サルコイドーシスのほか、様々な膠原病・リウマチ性疾患が含まれる。ANCA 関連 HP は、免疫介在性 HP の中で最も多い。一方、基礎疾患が不明の場合は特発性 HP に分類されるが、中枢神経限局型 AAV や IgG4RD が含まれる可能性がある。HP は AAV の初期症状として発症することが多く、病理学的根拠や診断代用マーカーが存在しないと、AAV の分類基準を満たすことが難しい。そのため、AAV を背景疾患とする場合でも特発性 HP と診断されることが懸念される。以上から発症早期でも ANCA 関連 HP の診断に有用なバイオマーカーが求められる。

本研究では ANCA 関連 HP の診断に有用なバイオマーカーの候補として、B 細胞の維持および活性化に関与するサイトカインである B-cell activation factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) および a proliferation-inducing ligand (APRIL)、線維化の促進に関係するサイトカインである TGF- β 1 に注目し、ANCA 関連 HP、その他の免疫介在性 HP (Other HP)、MS および非炎症性神経疾患 (NIND) との比較解析を行った。

その結果、池田は次の結論を得た。

1. ANCA 関連 HP と Other HP で髄液・血清の BAFF、APRIL、TGF- β 1 は有意に上昇していた。各々のサイトカインの血清値と髄液値に相関関係はないため、中枢神経で独自に産生されていることが示唆された。
2. ANCA 関連 HP は、髄液の BAFF と APRIL の値が IgG index と有意に相関していた。
3. ANCA 関連 HP の 7 名 (58%) で髄液中に ANACA が検出され、4 名が MPO-ANCA 陽性、3 名が PR3-ANCA 陽性であった。髄液中の PR3-ANCA が陽性の 1 名は、血清の ANCA は陰性であった。残りの 6 名は、髄液と血清で ANCA のサブタイプが一致していた。Other HP、MS および NIND の髄液からは、ANCA は検出されなかった。
4. 髄液蛋白の値と IgG index は、MPO-ANCA 陽性群で有意に高かった。

これらの結果より、髄液の BAFF、APRIL および TGF- β 1 は、免疫介在性 HP 患者の中枢神経で産生され有意に上昇し、疾患活動性を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。特に ANCA 関連 HP で、髄液中の BAFF と APRIL が IgG index と相関していたことは、自己反応性 B 細胞の活性化を介した反応が、ANCA 関連 HP の病態形成に関与していることが考察された。髄液中の ANCA の検出は、ANCA 関連 HP に特異的で、他の免疫介在性 HP との鑑別に有用であった。

以上の知見から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。