

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1181 号	氏 名	日高 義彦
論文審査担当者	主 査 小池 健一 副 査 池田 修一 ・ 田淵 克彦		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は中枢神経の慢性炎症性脱髄疾患で、髄鞘タンパクを標的とする自己免疫疾患と考えられているが、詳細は不明である。臨床経過から再発寛解型 (80-90%)、一次進行型、二次進行型に分類される。Myelin basic protein (MBP)、myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) などの髄鞘抗原を免疫して誘導される実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis ; EAE) は MS の動物モデルとされているが、臨床経過は一次進行型が多く、再発寛解型は少ない。そのため、慢性再発寛解型 (chronic relapsing-remitting) EAE (CREAE) を呈するマウスは MS の病態生理を解明するのに最も有効な動物モデルと考えられる。今回、日高らは CREAE マウスを用いて、CREAE の発症と再発のメカニズムを解明するため、初発時、1 回目再発時、2 回目再発時のサイトカイン産生プロファイルと中枢神経病理組織学所見を比較検討した。</p> <p>その結果、日高らは次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">(1) 中枢神経病理組織では、初発群で小血管周囲やクモ膜下腔にリンパ球やマクロファージ、少数の好中球などの浸潤が中等度に認められた。1 回目再発群と 2 回目再発群では、白質に多数の単核球浸潤がみられた。脱髄所見は初発群にはみられず、1 回目再発群と 2 回目再発群で認められた。(2) 脾細胞によるサイトカイン産生では、$IFN-\gamma$、$TNF-\alpha$、IL-6 はいずれも初発群のみ有意に亢進していたが、1 回目再発群、2 回目再発群はコントロール群と差がなかった。一方、CCL2 と IL-17 産生は初発群、1 回目再発群、2 回目再発群のいずれもコントロール群より有意に亢進していた。IL-4、IL-5、IL-10、IL-12 は 3 群とも検出感度以下であった。(3) 中枢神経浸潤細胞におけるサイトカイン mRNA 発現では、$IFN-\gamma$、$TNF-\alpha$、IL-6 はいずれも初発群のみ有意に亢進していたが、1 回目再発群、2 回目再発群はコントロール群と差はみられなかった。CCL2 は 3 群ともコントロール群より有意に亢進していた。 <p>今回の研究で、CREAE の初発機序と再発機序は異なる可能性が示唆された。本研究結果はヒト再発寛解型 MS の新たな治療法開発につながる重要な知見と思われ、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。</p>			