

氏 名	みず たに こう た ろ う 水 谷 江 太 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1815 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Enhancement of TNF- α production by ganglioside GM2 in human mononuclear cell culture (GM2 ガングリオシドはヒト末梢血単核球培養における TNF- α の産生を亢進させる)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 内 山 卓 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

ガングリオシドはシアル酸を含む糖脂質であり、特に神経組織には、豊富に含まれている。ガングリオシドは多様な生物学的機能をもつことが報告されているが、近年、種々のガングリオシドに対する抗体が Guillain-Barré 症候群 (GBS)、Miller Fisher 症候群、multifocal motor neuropathy などの免疫性末梢神経障害において検出されることが報告され、注目されている。また特定のガングリオシドを動物に感作することにより、神経症状を呈することも報告されている。このように、ガングリオシドの研究は神経免疫学の分野で重要なものである。本研究では、免疫担当細胞とガングリオシドの相互作用を調べる目的で、ヒト末梢血単核球培養における炎症性サイトカイン産生に対する各種ガングリオシドの作用について検討した。健常者において末梢静脈血より Ficoll 法にて単核球を分離し、各種ガングリオシド (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b) とアシアロ GM1 (GA1) をそれぞれ添加し、48h 培養後に採取した上清について、炎症性サイトカイン (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β) の濃度を ELISA キットを用いて測定した。GM2 の添加によって末梢血単核球培養における TNF- α の産生は著明に亢進し、IL-1 β の産生は軽度亢進し、IFN- γ の産生には影響がなかった。TNF- α の産生は添加 GM2 の用量依存性に増加し、産生細胞は monocyte/macrophage 系の細胞が主と考えられた。また GM2 を培養プレート底に固相化すると液相に添加するよりもさらに TNF- α の産生は亢進した。GBS、多発性硬化症、HTLV-I-associated myelopathy などの免疫性神経疾患の病態には種々の炎症性サイトカインが関与していると考えられているが、中でも TNF- α は重要であり、in vitro ではミエリンやオリゴデンドロサイトを障害すると報告されている。今回の検討で GM2 ガングリオシドと免疫担当細胞 (特に monocyte/macrophage 系の細胞) との相互作用により、炎症性サイトカイン、特に TNF- α の産生が亢進し、神経系における炎症を引き起こす可能性が示された。神経系における炎症の一部では、このような機序が関与しているかも知れない。また今回の結果は、1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病理では炎症反応がある程度認められる、2) GM2 は運動ニューロンの主要なガングリオシドとされている、3) 糖尿病性神経障害に対する治療として混合ガングリオシドを投与された後に ALS 様の臨床像を呈し、IgM 抗 GM2 抗体の上昇を認めた症例の報告があることなどより、ALS の病態を考察する点からも興味深いと思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ガングリオシドはシアル酸を含む糖脂質であり、特に神経組織には豊富に含まれている。ガングリオシドは多様な生物学的機能をもつことが報告されているが、近年、種々のガングリオシドに対する抗体が Guillain-Barré 症候群、Miller Fisher 症候群、multifocal motor neuropathy などの免疫性末梢神経障害において検出されることが報告され、注目されている。本研究では、免疫担当細胞とガングリオシドの相互作用を調べるため、ヒト末梢血単核球培養における炎症性サイトカイン産生に対する各種ガングリオシドの作用について検討した。GM2 の添加によって末梢血単核球培養における TNF- α の産生は著明に亢進し、IL-1 β の産生は軽度亢進し、IFN- γ の産生には影響がなかった。TNF- α の産生は添加 GM2 の用量依存性に増加し、産生細胞は monocyte/macrophage 系の細胞が主と考えられた。以上より免疫担当細胞と GM2 ガングリオ

シドの相互作用によって、炎症性サイトカイン、特に TNF- α の産生が亢進し、神経系における炎症を引き起こす可能性が示された。また GM2 は運動ニューロンの主要なガングリオシドとされ、今回の知見は筋萎縮性側索硬化症の病態を考える上でも興味深いと思われる。

以上の研究は免疫担当細胞に対するガングリオシドの作用の解明に貢献し、神経免疫学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年1月6日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。