

# 三浦由真子 学位論文審査要旨

主 査 畠 義 郎  
副主査 中 島 健 二  
同 浦 上 克 哉

## 主論文

Autoantibodies to GM1 and GQ1b $\alpha$  are not biological markers of Alzheimer's disease

(GM1及びGQ1b $\alpha$ に対する自己抗体はアルツハイマー病の生物学的マーカーではない)

(著者：三浦由真子、宮地一樹、Yuek Ling Chai、Christopher L.H. Chen、

Mitchell K.P. Lai、結城伸泰)

平成26年 Journal of Alzheimer's Disease 42巻 1165頁～1169頁

## 参考論文

1. Biomarkers of 'acute-onset' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

(急性発症の慢性炎症性脱髄性多発神経炎のバイオマーカー)

(著者：三浦由真子、Nortina Shahrizaila、結城伸泰)

平成26年 Brain DOI:10.1093/brain/awu252 2pages

# 学 位 論 文 要 旨

Autoantibodies to GM1 and GQ1b $\alpha$  are not biological markers of Alzheimer' s disease

(GM1及びGQ1b $\alpha$ に対する自己抗体はアルツハイマー病の生物学的マーカーではない)

アルツハイマー病は認知症のなかで最も一般的であり、アルツハイマー病患者において、血清もしくは脳脊髄液中に異なる分子抗原に対する自己抗体の存在が報告されている。これらの抗体は、アルツハイマー病に対して保護的もしくは病理学的な役割を果たし、診断や予後兆候のマーカーとして役立つと考えられる。ガングリオシドは細胞膜の外層に優位に局在しており、神経の発生及び再生に重要な役割を果たしている。ガングリオシドとコレステロールは、アルツハイマー病の病理学的特徴であるアミロイド $\beta$ の形成を制御している。ガングリオシドGM1はアミロイド $\beta$ ペプチドと強く結合し、 $\alpha$ ヘリックス構造が病原性である $\beta$ シート構造に変化するのを阻止する。実際、アルツハイマー病患者で血清中の抗GM1及び抗GQ1b $\alpha$ 抗体との関連が報告されている。一方で、IgG、IgM抗GM1抗体はギラン・バレー症候群及び多巣性運動ニューロパチーのそれぞれでバイオマーカーとして確立された。しかしながら、アルツハイマー病、ギラン・バレー症候群、多巣性運動ニューロパチーで血清中の抗ガングリオシド抗体を同時に測定したという報告はない。本研究では抗ガングリオシド抗体がギラン・バレー症候群や多巣性運動ニューロパチーと同様にアルツハイマー病のバイオマーカーとなるかを検討した。

## 方 法

血清はアルツハイマー病22名(女性13名、男性9名、平均年齢74歳(58-89歳))、脳血管性認知症14名(女性5名、男性9名、平均年齢71歳(52-84歳))、健常高齢者25名(女性13名、男性12名、平均年齢65歳(52-78歳))でシンガポール国立大学病院にて2010年8月より2013年11月の間に採取した。簡易知能評価スケール検査ではアルツハイマー病18点(7-27点)、脳血管性認知症15点(10-23点)、健常高齢者28点(23-30)であった。またIgG、IgM抗GM1抗体陽性のギラン・バレー症候群3名(男性3名、それぞれ20、25、56歳)、多巣性運動ニューロパチー3名(男性3名、それぞれ50、56、62歳)の血清は獨協医科大学で採取したものをを用いた。全てインフォームド・コンセントを得たうえ、両病院の倫理委員会の承認を得た。これらの血清は、マイクロタイタープレートのそれぞれのウェルをウシの脳より精製したガングリオシドGM1、GQ1b $\alpha$ 、GT1a $\alpha$ で5 picomoleずつコートしたものに、希釈倍率1:100もしくは

それ以上で希釈して加え4℃で一晩インキュベートした。その後、HRP標識の抗ヒトIgGもしくはIgM抗体を加え37℃で1時間インキュベートした後、o-フェニレンジアミン二塩酸塩を加え遮光で15分反応後、塩化水素を加え反応を停止させた。吸光度は492 nmで測定した。

## 結 果

アルツハイマー病、脳血管性認知症患者のIgG及びIgM抗GM1、抗GQ1b $\alpha$ 、抗GT1a $\alpha$ 抗体価は、健常高齢者と比較してどちらも特異的に高くなかった。ギラン・バレー症候群の患者ではIgG抗GM1抗体、多巣性運動ニューロパチーの患者ではIgM抗GM1抗体がアルツハイマー病患者と比較して著しく高い抗体価を示した。

## 考 察

抗GM1抗体とアルツハイマー病の関連を検討したこれまでの研究では、Chapmanらの報告(1988年)では低い血清希釈倍率で行っており、診断に用いるには抗体価の差が小さすぎ、Hatzinfilippouらの報告(2008年)では、対象とした患者数が結論とするには少なく、Arigaらの報告(2013年)ではカットオフ値が低いなどという問題があり、抗GM1抗体がアルツハイマー病のバイオマーカーとなる明らかな証拠はなかった。本研究では、適切な健常高齢者及び対象者数を用いて検討を行ったが、アルツハイマー病及び脳血管性認知症患者で高い力価を確認することは出来なかったため、これまでの結果は擬陽性だと考えられる。一方で、抗GM1抗体はギラン・バレー症候群及び多巣性運動ニューロパチーのバイオマーカーとして用いられてきたが、これまでアルツハイマー病患者と同時に測定されたことはなかった。本研究では、アルツハイマー病患者と比較してギラン・バレー症候群の患者及び多巣性運動ニューロパチーの患者では著しく高い抗体価を示したことから、抗GM1抗体はアルツハイマー病のバイオマーカーにはならないと考えられる。

## 結 論

アルツハイマー病及び脳血管性認知症において抗GM1、抗GQ1b $\alpha$ 、抗GT1a $\alpha$ 抗体は関連していると考えられず、抗ガングリオシド自己抗体はアルツハイマー病のバイオマーカーとなることは示唆されなかった。