Lambert-Eaton筋無力症候群におけるトキシン結合阻害型抗電位依存性カルシウムチャネル抗体

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 丸田, 高広
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15443

学位授与番号	医博甲第1336号
学位授与年月日	平成11年1月31日
氏　　名	丸 田 高 広
学位論文題目	Lambert-Eaton筋無力症候群におけるトキシン結合阻害型抗電位依存性カルシウムチャネル抗体
論文審査委員	主 査　教 授　高 守 正 治
	副 査　教 授　東 田 陽 博
	教 授　加 藤　聖

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Lambert-Eaton筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS）は神経筋接合部の神経終末カルシウムチャネルを標的抗原とする自己免疫疾患であり，ω－コノトキシンMVIIC（ω-conotoxin MVIIC, CmTx）で標識されるP/Q型電位依存性カルシウムチャネル（voltage-gated calcium channel, VGCC）を認識する抗体によって，運動神経終末からのアセチルコリン量子性遊離量が減少し筋無力症状が惹起されると考えられている。その診断手段として，VGCCとCmTxの特異的結合を利用した2抗体免疫沈降法により，VGCCのトキシン結合部以外の部位を認識する抗体（結合型抗体）の検出法が開発され，既に臨床に応用されている。しかし，抗体価と臨床症状の不相関や結合型抗体陰性LEMS患者の存在など，結合型抗体だけではLEMSの病態全体を説明するには不充分と考えられる。本研究では，LEMSにおける抗VGCC抗体の多様性を明らかにするために，VGCCのCmTx結合を特異的に阻害する抗体（阻害型抗体）を検出する新しい免疫濾過法を確立した。即ち，ヒト小脳より得たP2画分（粗ミトコンドリア画分）に被検血清，^{125}I標識CmTxの順に反応させた後，グラスフィルターで濾過し，フィルターに残存した放射線を測定する方法である。その抗体価は，血清によるCmTx・VGCC結合の阻害率として表示した。対象は臨床的，電気生理学的に診断したLEMS20例とControl20例である。抗体価はControlの平均＋3SD以上を陽性とすると，LEMSの9例（45%）で陽性で，計数率はアッセイ系に非標識CmTxを添加することにより量依存的に低下したので，特異性のあるものと判断した。結合型抗体はLEMS全例で陽性であったが，結合と阻害の両抗体価には相関を認めなかった。本研究は，LEMSでは結合型抗体すなわちVGCC分子構造上トキシン結合部以外の領域を認識する抗体とは別に，阻害型抗体すなわち分子構造上トキシン結合部またはその近傍を標的とするか，あるいはアロステリック阻害作用をもつ抗体が存在することを明らかにした。阻害型抗VGCC抗体の検討は，今後，LEMSの診断のみでなく，VGCCの機能とLEMS病態解明にも貢献することが期待される。本報はLEMSの阻害型抗体の検出法を初めて開発したもので，神経免疫学に寄与する労作と評価された。