様式第１９号

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ㊟・論	第734号	氏名	角　華織
審査委員会委員		主査氏名	下村　剛
		副査氏名	平野　隆
		副査氏名	甲斐　恵

論文題目

Cerebrospinal fluid B-cell activating factor levels as a novel biomarker in patients with neurosarcoidosis
（神経サルコイドーシス患者における新規バイオマーカーとしての髄液B細胞活性化因子レベル）

論文掲載雑誌名
Journal of the Neurological Sciences

論文要旨

サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫病変を形成する原因不明の全身性炎症性疾患である。神経サルコイドーシス（neurosarcoidosis; NS）は、脳、脊髄、末梢神経、筋を障害する最も重篤な病型であり、しばしば予後不良の転帰をたどる。そのため、NS患者の生活の質と予後を改善させるために、早期診断と治療効果判定に有用なバイオマーカーの開発が求められている。サルコイドーシスの肉芽腫形成にCD4陽性T細胞が関与していると考えられているが、一方でB細胞も病態に関わっていると予想されている。本研究では、脳脊髄液のB-cell activating factor（BAFF）が、NSの診断や病態評価に有用なバイオマーカーとなるかを明らかにすることを目的とした。

2003年7月から2021年3月に、当院でNSと診断した患者20名と疾患対象群（非自己免疫性神経疾患；特発性正常圧水頭症2名、遺伝性脊髄小脳変性症3名、運動ニューロン疾患9名）14名を対象とした。酵素結合免疫吸着測定法を用いて全被験者の髄液BAFF値を測定し、臨床所見、血清および髄液所見、磁気共鳴画像所見との関連について解析した。

NS患者では髄液BAFF値が上昇しており、NSの発症や病態に関連する分子である可能性が示唆された。近年、全身性サルコイドーシスに対するB細胞標的療法の有効性が報告されており、NSにおいてもBAFFは新たな治療ターゲットとなる可能性がある。また、髄液BAFF値は様々な髄液パラメーターと相関を示したが、血清パラメーターとは相関がみられなかったことから、全身臓器障害よりも神経障害に関連していることが示された。中枢の実質内造影病変を有する症例で髄液BAFF値が上昇していた理由としては、NS患者の中枢神経系病変におけるミクログリアやアストロサイトなどのグリア細胞による産生、もしくは炎症による血液脳関門の破壊による通過の可能性が考えられた。さらに、髄液BAFF値は免疫療法で低下する可能性があることから、NSの治療モニタリングに使用できる可能性が示された。

本研究は、髄液BAFF値が、NSの診断、定量的評価、および治療効果判定に有用であり、NSの新規バイオマーカーとして臨床に応用できる可能性があることを示した。

このため，審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

様式第２０号

最終試験 の結果の要旨

~~学力の確認~~

審査区分 ㊟・論	第734号	氏名	角　華織
審査委員会委員		主査氏名	下村　剛
		副査氏名	平野　隆
		副査氏名	甲斐　真

学位申請者は本論文の公開発表を行い，各審査委員から研究の目的，方法，結果，考察について以下の質問を受けた。

１．対照群をどのように選んだのか？
２．BAFFが測定可能値以下である場合の取り扱いを含め、統計解析について説明してください。
３．BAFF ELISAは血清が対象でしょうか、髄液を試用する際の工夫は？
４．血清BAFFを測定していない理由は？
５．髄液BAFFが造影される髄内病変がある場合に高いのはなぜか？
６．ステロイド投与で髄液BAFFが低下しているが、症状や他のパラメーターも改善したか？
７．髄液BAFFの値にばらつきがあるが、その原因は？
８．髄液BAFFの供給源は？　BBBを経由しての髄液移行は考えられるか？
９．髄内と髄膜病変では、どちらが臨床症状の重症度と相関するか？
１０．髄液BAFFが上昇する神経サルコイドーシス(NS)以外の疾患を教えてください。
１１．髄液検査および測定もタイミングは？　また、その影響について教えてください？
１２．アストロサイトやグリア細胞がBAFF産生に関連していると推察しているが、ステロイド投与がこれらの細胞に影響を与えるという報告があるか？
１３．NSの診断において、髄液BAFF測定はどのような患者で有効か？
１４．BAFFをターゲットとした治療薬の有用性は、多発性硬化症などの患者で報告されているか？
１５．髄内病変と髄膜病変が両方ある場合の検討を行ったか？
１６．サルコイドーシスにおいて、ルーチンに脳MRIは行わないのか？　髄液BAFF測定とどちらが有用か？
１７．NSにおいて、髄液BAFF測定を一般化する上での課題は何か？
１８．髄液BAFF高値は、NSの診断の上で、どの程度のインパクトがあるか？
１９．このリサーチをしようと思った理由を教えてください。
２０．本研究で得られた結果は、仮説どおりであったか？　異なっていた点は？

これらの質疑に対して，申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果，申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は２本線で抹消すること。

様式第８号　　№　1

学　位　論　文　要　旨

氏名　角　華織

論　文　題　目

Cerebrospinal fluid B-cell activating factor levels as a novel biomarker in patients with neurosarcoidosis

（神経サルコイドーシス患者における新規バイオマーカーとしての髄液 B 細胞活性化因子レベル）

要　　旨

【緒言（目的）】サルコイドーシスは、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫病変を形成する原因不明の全身性炎症性疾患である。神経サルコイドーシス (neurosarcoidosis; NS) は、脳、脊髄、末梢神経、筋を障害する最も重篤な病型であり、しばしば予後不良の転帰をたどる。そのため、NS 患者の生活の質と予後を改善させるために、早期診断と治療効果判定に有用なバイオマーカーの開発が求められている。サルコイドーシスの肉芽腫形成に CD4 陽性 T 細胞が関与していると考えられているが、一方で B 細胞も病態に関わっていると予想されている。本研究では、脳脊髄液の B-cell activating factor (BAFF) が、NS の診断や病態評価に有用なバイオマーカーとなるかを明らかにすることを目的とした。

【研究対象及び方法】2003 年 7 月から 2021 年 3 月に、当院で NS と診断した患者 20 名と疾患対象群（非自己免疫性神経疾患；特発性正常圧水頭症 2 名、遺伝性脊髄小脳変性症 3 名、運動ニューロン疾患 9 名）14 名を対象とした。酵素結合免疫吸着測定法を用いて全被験者の髄液 BAFF 値を測定し、臨床所見、血清および髄液所見、磁気共鳴画像所見との関連について解析した。

【結果】髄液 BAFF 値は、NS 群で中央値 0.089 ng/ml、疾患対象群で全例が定量下限未満と、NS 群で有意に上昇していた (p=0.0005)。髄液 BAFF 値は、髄液中の細胞数 (ρ=0.7084, p=0.0005)、蛋白 (ρ=0.7116, p=0.0004)、アンジオテンシン変換酵素 (ρ=0.7218, p=0.005)、リゾチーム (ρ=0.6802, p=0.013)、可溶性インターロイキン 2 受容体 (ρ=0.7576, p=0.0003)、免疫グロブリン G (ρ=0.7788, p=0.0001)と正の相関を示した。一方、血清パラメーターとは相関しなかった。髄液 BAFF 値は脳および脊髄の実質造影病変を有する患者で特に上昇していた (p=0.0183)。髄液 BAFF 値は免疫治療後に有意に低下した (p=0.0156)。

【考察】NS 患者では髄液 BAFF 値が上昇しており、NS の発症や病態に関連する分子である可能性が示唆された。近年、全身性サルコイドーシスに対する B 細胞標的療法の有効性が報告されており、NS においても BAFF は新たな治療ターゲットとなる可能性がある。また、髄液 BAFF 値は様々な髄液パラメーターと相関を示したが、血清パラメーターとは相関がみられなかったことから、全身臓器障害よりも神経障害に関連していることが示された。中枢の実質内造影病変を有する症例で髄液 BAFF 値が上昇していた理由としては、NS 患者の中枢神経系病変におけるミクログリアやアストロサイトなどのグリア細胞による産生、もしくは炎症による血液脳関門の破壊による通過の可能性が考えられた。さらに、髄液 BAFF 値は免疫療法で低下する可能性があることから、NS の治療モニタリングに使用できる可能性が示された。

【結語】髄液 BAFF 値は NS の診断、定量的評価、および治療効果判定に有用であり、NS の新規バイオマーカーとして臨床に応用できる可能性がある。