

＜シンポジウム 11—2＞末梢神経障害の研究—最近の進歩—

## 免疫関連性ニューロパチー

楠 進

(臨床神経, 48 : 1023—1025, 2008)

**Key words :** ギラン・バレー症候群, 脱髄性ニューロパチー, 軸索障害性ニューロパチー, 抗ガングリオシド抗体, ガングリオシド複合体

### はじめに

免疫関連性ニューロパチーには、急性のギラン・バレー症候群 (GBS), および慢性の CIDP, IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチー, Crow-Fukase 症候群などがあるが, 本項では GBS に焦点を当て, 2006 年度の免疫性神経疾患調査研究班で施行した GBS の疫学調査の結果を紹介し, つづいて GBS と抗ガングリオシド抗体に関する最近のトピックスについて述べることにする。

### 1) GBS 疫学調査

ギラン・バレー症候群 (GBS) は, 従来脱髄性ニューロパチーと考えられており, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) と同義と考えられてきたが, 近年軸索をプライマリーの標的とするタイプの存在がみとめられるようになり, AIDP と acute motor axonal neuropathy (AMAN) に大別されるようになった。欧米では AIDP が大部分であり, わが国や中国では AMAN が多くとされているが, 従来わが国での AMAN の全国的疫学調査は施行されていない。そこでわが国における AMAN の疫学調査を, 厚生労働省免疫性疾患調査研究班でおこなうこととなった。対象施設を末梢神経の電気生理学的検索に経験豊富な 18 施設に限定し, 過去 5 年間の AIDP と AMAN の頻度をくらべることを第一の目的とした。

脱髄型と軸索型の判定には, Hadden の基準<sup>1)</sup>をもちいた。その結果, 221 例の有効症例が集まり, そのうち 16% の 35 例が軸索型, 46% の 101 例が脱髄型であった。1998 年の Hadden らのデータ<sup>1)</sup>では, 軸索型が 3% 脱髄型が 69% であることから, わが国の GBS では有意に軸索型の頻度が高いことが確認された。今回は後ろ向き研究であったが, より正確なデータをえるためには, 今後前向き研究が必要と考えられる。現在厚生労働省の研究班でひき続き, 前向き研究が進行中である。また軸索型とされる中に, 軸索変性をきたす重症かつ予後不良の症例と, 早期に回復する症例が存在することが報告されており, 軸索型の定義やグループ分けについてもさらに詳細

な解析が必要と考えられる。

### 2) GBS と抗ガングリオシド抗体についての最近の話題

従来, (1) Guillain-Barré 症候群 (GBS) の急性期血中に抗ガングリオシド IgG 抗体が上昇する, (2) 抗ガングリオシド抗体は GBS の診断に有用である, (3) 抗ガングリオシド抗体は先行感染因子のもつ糖鎖に対する免疫反応の結果産生されることが多い, (4) 抗ガングリオシド抗体は標的抗原の局在部位に特異的に結合して障害部位を規定する, などが知られていた<sup>2)</sup>。さらに最近, 以下に記すようなことがわかってきた。

近年の in vitro あるいは動物モデルをもちいた検討により, 抗ガングリオシド抗体の作用には補体が関与することが示唆されている<sup>3)~5)</sup>。そこで Willison らのグループは, 補体系をターゲットにした抗体である Eculizumab をもちいた新規治療法の可能性を報告した<sup>5)</sup>。すなわち Eculizumab により, 抗 GQ1b 抗体による in vitro および in vivo での神経筋接合部障害が阻害されたということである。補体をターゲットとした治療は GBS の新規治療となる可能性があると考えられる。

Guillain-Barré 症候群急性期には, 単独のガングリオシドでなく, 二種類の分子の複合体に反応する抗体が上昇する例があることをわれわれはみいだした<sup>6)</sup>。ガングリオシドは細胞膜上に集まってラフトを形成する。二つのガングリオシドは相互作用して, 若干構造を変化させながら新しいエピトープを作ると考えられ, 抗ガングリオシド複合体抗体は, このようにして作られた新たなエピトープを認識して, 神経障害をひきおこすと考えられる。とくに GD1a と GD1b の複合体 (GD1a/GD1b) に特異的に反応する抗体は, 人工呼吸器装着の必要な重症例に多いことがわかり, GBS の重症化の指標として, また重症化のメカニズム解析の手がかりとして有用と考えられる<sup>7)</sup>。

一方, ある単独のガングリオシド A にきわめて特異的に反応する抗体は, 他のガングリオシド B の共存により若干構造の変化した A に対しては, 反応しにくくなると考えられる。そこで, ガングリオシド複合体の検討をおこなうことにより, 単独のガングリオシドにきわめて特異的な抗体の抽出が可能

**Table 1** 失調を伴う GBS 患者血中抗 GD1b 抗体の, 他のガングリオシドを GD1b に加えた場合の反応性の変化 (文献 8 より引用)

加えたガングリオシド	反応の強さ (%)
なし	100
GM1	108
GM2	49
GM3	64
GD1a	16
GD3	49
GT1a	15
GT1b	24
GQ1b	37
GalNAc-GD1a	21

9 症例の平均値を示す。反応の強さには ELISA 法の OD 値を用い, GD1b 単独に対する反応の強さとの比較を百分率で表している。GD1a, GT1a, GT1b, GalNAc-GD1a などの添加で反応の減弱が著明であり, それらのガングリオシドと GD1b の糖鎖同士の相互作用が強いことを示唆している。

となる。通常の抗体のアッセイでは GD1b に対する抗体のみがみられる血清を選んで, GD1b にいろいろなガングリオシドを混ぜた抗原との反応をみたところ, GM1 などを混ぜても反応は変化しないが, GD1a や GT1b を混ぜると反応は著明に減弱することがわかった。すなわち GD1a や GT1b を混ぜると GD1b の構造が変化したと考えられる。さらに GD1b 抗体単独陽性症例には, 失調をとまなう例と失調のみられない例が存在するが, 失調をきたす例では GD1a などの添加により反応の減弱する程度が強くと (Table 1), 失調のない例との間に有意差があることが明らかになった<sup>8)</sup>。すなわち, 失調をきたす例の抗 GD1b 抗体は, GD1a などの添加により生じた GD1b のコンフォメーションの変化に sensitive な, GD1b にきわめて特異性の高い抗体と考えられる<sup>8)</sup>。

このような抗 GD1b 抗体による失調性ニューロパチーの動物モデルをわれわれは発表している。このモデルでは, 後根および後索には, 軸索変性とマクロファージの浸潤がみられるが, 後根神経節の病理変化は非常に軽微であるのが特徴であった。そこでわれわれは, 抗 GD1b 抗体の後根神経節大型ニューロンへの結合がアポトーシスをきたしているという仮説をたてて検証した。その結果急性期の後根神経節の一部の細胞で TUNEL 染色陽性であることをみだし, さらに TUNEL 陽性細胞は大型細胞であることを確認した<sup>9)</sup>。ガングリオシドが存在するラフトにはシグナル伝達に関連する重要なタンパクが会合することが知られる。抗 GD1b 抗体がラフト上の GD1b に結合してシグナル変化をきたし, それがアポトーシスにつながる可能性が考えられ, 詳細なメカニズムを検討中である。

Fisher 症候群では抗 GQ1b 抗体がみられることが知られているが, 同症候群においても複合体との反応を検討した。その結果, GQ1b に反応する抗体が高率にみられる点は従来と

**Table 2** Fisher 症候群における抗体の反応性は 3 群に大別される

	抗原		
	GQ1b	GQ1b/GM1	GQ1b/GD1a
抗体の反応性			
GQ1b 特異的	+	↓	↓
GQ1b/GM1 特異的	-~+	↑	↓
GQ1b/GD1a 特異的	-~+	↓	↑

- : 陰性, + : 陽性, ↑ : GQ1b 単独と比較して増強, ↓ : GQ1b 単独と比較して減弱

変化なかったが, GM1 や GD1a を GQ1b に加えると反応性が高まる抗体 (GQ1b をふくむ複合体に特異的な抗体) をもつ例があることがわかった<sup>10)</sup>。すなわち, Fisher 症候群の血中抗体は, GQ1b 特異的抗体, GQ1b/GM1 特異的抗体および GQ1b/GD1a 特異的抗体の 3 群に分類できることが明らかとなった (Table 2)。今後, 抗体が結合する糖鎖を装着したカラムによる治療の可能性も考えられるが, そうした際に抗体の反応するエピトープの詳細な解析は重要と考えられる。

## おわりに

GBS の疫学調査の結果を示し, さらに GBS と抗ガングリオシド抗体についての最近の話題を紹介した。GBS の疫学については, 今後多数例の前向き研究が必要である。また最新の抗ガングリオシド抗体の研究結果が, 新たな治療法開発につながることを期待される。

## 文 献

- 1) Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al: Electro-physiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Ann Neurol 1998; 44: 780—788
- 2) 楠 進: Guillain-Barré 症候群. 日本臨牀 63 巻増刊号 5 臨床免疫学(下), 山本一彦 編, 日本臨牀社, 大阪, 2005, pp 427—431
- 3) Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, et al: Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. J Neurosci 2007; 27: 3956—3967
- 4) Zhang G, Lopez PHH, Li CY, et al: Anti-ganglioside antibody-mediated neuronal cytotoxicity and its protection by intravenous immunoglobulin: implications for immune neuropathies. Brain 2004; 127: 1085—1100
- 5) Halstead SK, Zitman FMP, Humphreys PD, et al: Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. Brain 2008; 131: 1197—1208
- 6) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Ganglioside complexes: as new target antigens in Guillain-Barré syn-

- drome. *Ann Neurol* 2004; 56: 567—571
- 7) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol* 2007; 182: 212—218
- 8) Kaida K, Kamakura K, Ogawa G, et al: GD1b-specific antibody induces ataxia in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2008; 71: 196—201
- 9) Takada K, Shimizu J, Kusunoki S: Apoptosis of primary sensory neurons in GD1b-induced sensory ataxic neuropathy. *Exp Neurol* 2008; 209: 279—283
- 10) Kaida K, Kanzaki M, Morita D, et al: Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1043—1046

### Abstract

#### Immune-mediated neuropathy

Susumu Kusunoki, M.D.

Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

Guillain-Barré syndrome (GBS) has two types; acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) and acute motor axonal neuropathy (AMAN). Recently, a nation-wide retrospective study showed that the rate of AMAN is higher in Japan than in western countries. A prospective study is now in progress. Elevated titers of serum anti-ganglioside antibodies are characteristic of GBS. Complement system has been shown to be involved in the anti-ganglioside antibody-mediated pathogenetic mechanisms. Some GBS patients have antibodies specific to a conformational epitope formed by two different gangliosides. Among such anti-ganglioside complex antibodies, anti-GD1a/GD1b IgG antibodies are shown to be associated with severe GBS requiring artificial ventilation. In contrast, antibodies highly specific to GD1b are associated with GBS with ataxia. Sensory ataxic neuropathy is induced by sensitization of rabbits with GD1b. An apoptotic mechanism has recently been shown to be involved in the pathogenesis of this animal model. Most of the patients with Fisher syndrome have anti-GQ1b IgG antibodies. Recent investigation on anti-ganglioside complex antibody showed that antibodies in Fisher syndrome can be subdivided into the three groups; GQ1b-specific, GQ1b/GM1-specific, and GQ1b/GD1a-specific. Research on antibodies to gangliosides and ganglioside complexes will provide us with a clue to develop a novel treatment of GBS.

(*Clin Neurol*, 48: 1023—1025, 2008)

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, demyelinating neuropathy, axonal neuropathy, antiganglioside antibody, ganglioside complex

---