

＜シンポジウム 12—3＞末梢神経疾患研究の現在

## 免疫介在性ニューロパチー

楠 進

(臨床神経, 49 : 956—958, 2009)

**Key words :** IgMパラプロテイン血症をともなうニューロパチー, ギラン・バレー症候群, 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー, 抗ガングリオシド抗体, ガングリオシド複合体

### 1) はじめに

免疫介在性ニューロパチーとは、末梢神経の構成成分に対する自己免疫によるニューロパチーであり、急性の Guillain-Barré症候群 (GBS), 慢性の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) や IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチーなどがふくまれる。

免疫反応には大きく分けて、細胞性免疫と液性免疫があるが、免疫介在性ニューロパチーではそのどちらも重要な働きをすることが知られている<sup>1)</sup>。細胞性免疫では、神経組織外で感作された T 細胞が、血液神経関門を越えて末梢神経内に入り、各種の神経障害因子を放出し、またマクロファージを刺激することにより神経障害をひきおこすと考えられる。細胞性免疫によるニューロパチーの発症メカニズムは、動物モデルである実験的自己免疫性ニューロパチー (experimental autoimmune neuropathy, EAN) によって詳細に検討されており、GBS や CIDP でも同様の機序が働いていると推定されるが、末梢神経の標的抗原が何であるかは、まだ確定されていない。

一方液性免疫においても、神経組織外で B 細胞が刺激をうけ、抗体を産生する。その際メカニズムとして、GBS では先行感染因子が神経組織の膜表面の糖脂質と同様の糖鎖をもつために糖鎖に対する抗体が産生されるというメカニズム (分子相同性機序) が考えられている。血液神経関門を越えて末梢神経内に入った B 細胞の産生する抗体、あるいは神経外で産生された抗体は、末梢神経の標的抗原の局在部位に結合して、antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) あるいは補体の関与により神経障害をきたす。この抗体の標的については、GBS や IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチーでは、多くの場合にガングリオシドなどの糖脂質の糖鎖であることがわかっている。

以下に糖鎖に対する免疫反応に関連した、免疫介在性ニューロパチーについての最近の話題を紹介する。

### 2) IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチーの新規治療

IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチーでは、IgM M 蛋白が糖鎖を認識することが多く、とくに約半数がミエリンの糖タンパクである myelin-associated glycoprotein (MAG) および末梢神経ミエリンの糖脂質である sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG) を認識することが知られている。MAG と SGPG は、同様の糖鎖を有しており、IgM M 蛋白はその糖鎖を認識して両者に反応する。抗 MAG/SGPG 活性をもつ IgM M 蛋白をともなうニューロパチーは、脱髄性ニューロパチーであり感覚障害 (とくに深部感覚障害) 優位の症例が多い。IgM M 蛋白がミエリンに結合することにより脱髄性ニューロパチーがひきおこされると考えられている。

抗 MAG/SGPG 抗体活性をもつ IgM M 蛋白をともなうニューロパチーの治療は、IVIg, prednisolone, plasmapheresis, cyclophosphamide, その他の免疫抑制薬などによりおこなわれてきたが、ほとんどは無効か一過性の効果のみで難治性とされている。最近 CD20 (pre-B, mature B cells の表面に存在する) に対するモノクローナル抗体である Rituximab の有効性を示す結果が報告された<sup>2)</sup>。それによると、対照群に比較して Rituximab 投与群では、8 カ月後に IgM 濃度や抗 MAG 抗体の抗体価が低下し、Inflammatory Neuropathy Course and Treatment (INCAT) 重症度スコアや、10 m 歩くのに要する時間も減少することが示されている。

IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチーでは、MAG/SGPG 以外にも、GD1b, GD1a, GT1b, GM1 などのガングリオシドが標的となることがあり、GD1b は sensory ataxic neuropathy に、後三者は motor-dominant neuropathy に関連することが知られているが (Table 1), それらの症例でも Rituximab が有効となる可能性がある。また難治性の CIDP についても、有効性の検証が必要と思われる。

### 3) GBS における糖鎖に対する抗体の反応性

GBS では、50~60% の症例で、さまざまな糖脂質に対する

**Table 1** IgM パラプロテイン血症をともなうニューロパチーと抗複合糖質抗体

標的抗原	臨床病型	抗原の局在
MAG/SGPG	脱髄性ニューロパチー	ミエリン
GD1b (GT1b, GQ1b などにも交差)	感覚障害性 運動失調性 ニューロパチー	後根神経節 大型細胞
GD1a, GT1b, など	運動優位 ニューロパチー	
GM1	運動優位 ニューロパチー	

抗体上昇がみられる。多くは、標的抗原の局在部位を選択的に障害して、独特の臨床病型をきたすと考えられる。最近の検討で、抗体の微細な反応性がきわめて重要であることがわかってきた。

ガングリオシド GD1a に対する抗体は純粋運動型で軸索型の GBS に関連することが知られている。しかし最近、抗 GD1a 抗体の微細な反応性の違いによって、前根を選択的に免疫染色するものとそうでないものがあり、そのような反応性に基づく染色性の違いが、純粋運動型の臨床型をとるかどうかに関連することを示唆するデータが報告された<sup>3)</sup>。

一方、われわれは、単独のガングリオシドではなく二つのガングリオシドの糖鎖が相互作用して形成するエピトープ（ガングリオシド複合体）を特異的に認識する抗体をみいだした<sup>4)</sup>。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<sup>5)</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、障害をひきおこすと考えられる。

一方、抗 GD1b 抗体は運動失調性ニューロパチーに関連することが知られるが<sup>6)</sup>、運動失調をともなう GBS にみられる「GD1b にきわめて特異的な抗体」は、GD1a など他のガングリオシドを加えてコンフォメーションの変化した GD1b には反応しにくくなることも明らかとなった<sup>7)</sup>。

さらに最近、運動優位の軸索型 GBS (acute motor axonal neuropathy, AMAN) の標的として報告されている GM1 と GalNAc-GD1a の形成する複合体に対する抗体がみいだされた。抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性例では、純粋運動型の臨床像を呈し、病初期より運動神経幹中間部に伝導ブロックが出現することが特徴であった<sup>8)</sup>。この抗体は、Ranvier 絞輪部に存在する GM1 と GalNAc-GD1a が相互作用して形成した複合体を認識していると考えられる。抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性例の特徴は、最近報告された acute motor conduction block neuropathy (AMCBN) に類似している<sup>9)</sup>。AMCBN では GM1 などに対する抗体がしばしば陽性となると報告されているが、抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体は AMCBN との関連がより強い抗体と考えることができる。

現在、抗ガングリオシド複合体抗体には、Fisher 症候群に

**Table 2** 抗ガングリオシド複合体抗体 (標的となる末端の糖鎖の組み合わせで分類)

1) Gal と Sial-Gal GD1a/GD1b, GM1/GD1a GD1b/GT1b, GM1/GT1b など
2) Gal と GalNAc-(Sial-)Gal GM1/GalNAc-GD1a
3) Sial-Sial-Gal と Gal GQ1b/GM1, GT1a/GM1 など Sial-Sial-Gal と Sial-Gal GQ1b/GD1a, GT1a/GD1a など

みられる GQ1b や GT1a をふくむ複合体に対する抗体<sup>10)</sup>も入れて、大きく 3 種に分類できる (Table 2)。今後さらにいくつかの複合体がみいだされ、臨床的意義の解析がおこなわれるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, et al: Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30: 131—156
- 2) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al: Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009; 65: 286—293
- 3) Lopez PHH, Bianchet MA, Schnaar RL, et al: Structural requirements of anti-GD1a antibodies determine their target specificity. *Brain* 2008; 131: 1926—1939
- 4) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Ganglioside complexes: as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 567—571
- 5) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2007; 182: 212—218
- 6) Takada K, Shimizu J, Kusunoki S: Apoptosis of primary sensory neurons in GD1b-induced sensory ataxic neuropathy. *Exp Neurol* 2008; 209: 279—283
- 7) Kaida K, Kamakura K, Ogawa G, et al: GD1b-specific antibody induces ataxia in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2008; 71: 196—201
- 8) Kaida K, Sonoo M, Ogawa G, et al: GM1/GalNAc-GD1a complex: A target for pure motor Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2008; 71: 1683—1690
- 9) Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, et al: Acute motor conduction block neuropathy: Another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology* 2003; 61: 617—622
- 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 neuropathies

Susumu Kusunoki

Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

Such neuropathies as Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and IgM paraproteinemic neuropathy are caused by autoimmune mechanisms. IgM paraproteinemic neuropathies are known to be intractable. Rituximab has recently been reported to be effective for IgM paraproteinemic neuropathy with anti-MAG IgM M-protein in a placebo-controlled trial. The effect should be confirmed with a larger trial. The use of this drug also may be tried for other type of IgM paraproteinemic neuropathy and for intractable CIDP in future. Antiganglioside IgG antibodies are frequently present in the acute-phase sera from GBS patients. Recently, presence of the antibodies that recognize a conformational epitope formed by carbohydrate portions of two different gangliosides (ganglioside complex) has been reported. Antibodies against a complex formed by GD1a and GD1b (anti-GD1a/GD1b antibodies) are associated with severe GBS. Anti-GM1/GalNAc-GD1a antibodies are found to be associated with pure motor GBS with frequent conduction block. Anti-ganglioside complex antibodies may be useful diagnostic and prognostic markers of GBS. Future study is necessary to clarify the pathogenetic mechanisms in which those antibodies are specifically involved.

(Clin Neurol, 49: 956—958, 2009)

**Key words:** IgM paraproteinemic neuropathy, Guillain-Barré syndrome, CIDP, antiganglioside antibody, ganglioside complex

---