

## ＜シンポジウム (1) —2—2＞免疫性末梢神経障害 Update

# ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群： 抗ガングリオシド抗体の神経障害作用

海田 賢一

(臨床神経 2012;52:914-916)

Key words : ギラン・バレー症候群, 抗ガングリオシド抗体, ガングリオシド複合体, 補体, 糖脂質環境

### 1) はじめに

ギラン・バレー症候群 (GBS) の約 60%, フィッシャー症候群 (FS) の 90% 以上に抗ガングリオシド抗体が陽性であり, 発症に強くかかわっていると考えられている。ここでは GBS および FS における抗ガングリオシド抗体の神経障害作用に関して最近の知見を紹介する。とくに抗ガングリオシド複合体抗体の神経障害作用, および抗ガングリオシド抗体の結合活性に影響する因子として標的抗原周囲の糖脂質環境について述べる。

### 2) 抗ガングリオシド複合体抗体の最近の話題

近年, 2 種類のガングリオシドから成るガングリオシド複合体抗原に特異的に反応する抗体が一部の GBS および FS の急性期血清中にみいだされた<sup>1)</sup>。この抗ガングリオシド複合体 (ganglioside complex, GSC) 抗体はその種類によって GBS の神経症候, 重症度に相関していることが知られている。最近われわれは運動軸索型 GBS (acute motor axonal neuropathy, AMAN) の標的抗原である GM1 および GalNAc-GD1a からなる複合体, GM1/GalNAc-GD1a に特異的に反応する抗体を GBS にみいだした<sup>2)</sup>。抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS の多くは臨床的に脳神経障害をともなわない純粋運動型 GBS を呈する。先行感染に上気道感染が多く, 生理的圧迫部位ではない神経幹中間部の伝導ブロックを特徴とし, 電気生理分類でも約 50% は脱髄型に分類され軸索型は 10% 強である。この伝導ブロックは抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体 GBS の 43% にみられ, 回復がすみやかであり, 経過を通じて再髄鞘化を示す所見に乏しいことから絞輪部軸索膜での可逆性伝導障害によって惹起されると考えられる。そのメカニズムとして絞輪部軸索膜に集簇する電位依存性 Na チャンネルの機能障害が推測されるが, 補体介在性神経障害に加えて直接 Na チャンネル機能を障害する可能性も検証する必要がある。

ガングリオシド LM1 をふくむ複合体 GM1/LM1 に対する抗体が最近 GBS の 7.5% にみいだされている<sup>3)</sup>。LM1 は髄鞘

に豊富なガングリオシドであり, 抗 GM1/LM1 抗体が GBS においてどのような臨床的意義をもつか興味深い。

FS あるいは外眼筋麻痺をともなう GBS の約半数に GQ1b または GT1a をふくむ複合体 (GM1/GQ1b, GD1a/GQ1b など) に特異的に反応する抗 GSC 抗体がみられる。この抗 GSC 抗体の反応性は複合体抗原の末端糖鎖のシアル酸数に強く影響される。最近, FS に asialo-GM1 (GA1) と GQ1b あるいは GT1a の複合体, GA1/GQ1b, GA1/GT1a に特異的に反応する抗体がみいだされた<sup>4)</sup>。抗体の微細反応性を検討すると末端糖鎖構造の類似する GM1/GQ1b に反応しない抗 GA1/GQ1b 抗体が存在することから, 末端糖鎖のシアル酸数以外に内側の糖鎖に付随するシアル酸も抗体結合性に影響するばあいがあると考えられる。

### 3) 抗ガングリオシド複合体 (GSC) 抗体の神経障害作用

AMAN の剖検例における前根での病理学的検討において Ranvier 絞輪部に IgG および補体の沈着が確認されて以降, 抗ガングリオシド抗体の神経障害作用は補体介在性神経障害が主と考えられている。これは近年の抗ガングリオシド抗体陽性家兎 GBS モデルをもちいた研究によっても支持されている。抗 GM1 抗体陽性 AMAN 家兎モデルにおいて前根の Ranvier 絞輪軸索に IgG の沈着, 膜傷害性複合体 (membrane attack complex, MAC) の形成, 絞輪部の Na チャンネル分布異常が確認されている<sup>5)</sup>。最近では GD1b 特異的抗体陽性感覚失調性ニューロパチー家兎モデルにおいても後根の Ranvier 絞輪軸索に同様の変化が確認されている<sup>6)</sup>。したがって AMAN だけでなく感覚失調性 GBS においても抗ガングリオシド抗体による補体介在性神経障害が Ranvier 絞輪部軸索膜あるいは傍絞輪部で生じていると推察される。最近海外の研究グループとの共同研究において抗 GSC 抗体の神経障害作用に関してマウス神経筋共培養系をもちいて検討した。抗 GM1/GD1a 抗体あるいは抗 GM1/GQ1b 抗体が陽性である GBS 血清をマウス横隔膜—横隔神経共培養系に作用させ, 神経筋接合部を電気生理学的, 免疫組織化学的に解析したところ, 運動神経終末にヒト IgG の沈着, 活性化補体 (C3, MAC)

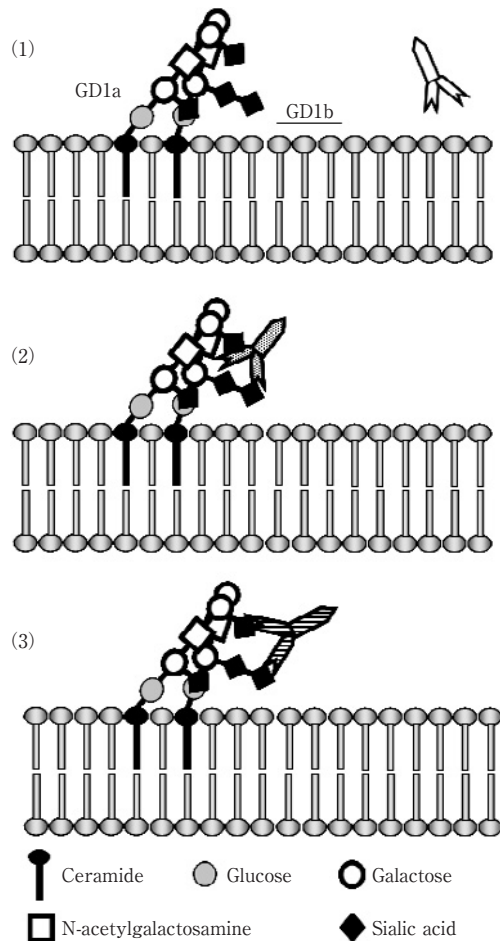


Fig. 1 糖鎖複合体 (GD1a/GD1b) に対する各抗ガングリオシド抗体の結合.

(1) 抗 GD1b 抗体 (GD1b 特異的): GD1b への結合が共存する GD1a に阻害される. (2) 抗 GD1b 抗体 (GD1b 非特異的): GD1b への結合は GD1a の共存に左右されない. (3) 抗 GD1a/GD1b 複合体抗体: GD1a/GD1b 複合体に特異的に結合する. GD1a, GD1b 単独抗原への結合活性は弱い.

の沈着, およびニューロフィラメントの喪失が確認された. GM1, GD1a を豊富に発現する GD3 合成酵素ノックアウトマウスで抗 GM1/GD1a 抗体の神経障害作用がより強く示されており, 運動神経終末部に豊富に形成された GM1/GD1a 複合体を標的とした免疫反応が補体活性化を惹起したと考えられる<sup>7)</sup>. これは抗 GSC 抗体も補体介在性神経障害をきたすことを示している.

一方で補体非介在性神経障害も *in vitro* の実験系から推測されている. ガングリオシドは細胞膜上で機能的蛋白分子と共に lipid raft と呼ばれる機能的複合体を形成している. 抗 GM1 抗体陽性 GBS 血清を培養 PC12 細胞に作用させた研究で lipid raft を介した神経細胞機能異常が最近示されており, 抗ガングリオシド抗体の補体非介在性神経障害作用を示すものとして興味深い<sup>8)</sup>. ガングリオシドは lipid raft 上で集簇して複合体を形成している可能性が高く, 抗 GSC 抗体も同様の作用を示す可能性がある.

抗ガングリオシド抗体の神経障害作用は標的抗原への抗原抗体反応 (結合活性) に依存するが, ガングリオシド複合体の概念から標的抗原周囲の糖脂質環境がその結合活性を規定する重要な因子であることが明らかになってきた. GD1b 特異的抗体, 抗 GM1 抗体をもちいた最近の研究から<sup>9)10)</sup>, 抗ガングリオシド抗体はガングリオシド複合体を特異的に認識する抗体, 単独抗原を特異的に認識し周囲の糖脂質に結合活性が影響されやすい抗体, 複合体抗原に影響を受けにくい抗体に分類され, その神経障害作用は標的抗原周囲の糖脂質環境に左右される (Fig. 1). 抗ガングリオシド抗体の結合活性を規定する因子として, 標的ガングリオシドの発現量, 標的抗原糖鎖の立体構造, 標的ガングリオシドのシアル酸の立体構造に加えて標的抗原周囲の糖脂質環境も重要である.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

## 文 献

- 1) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes: as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:567-571.
- 2) 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.
- 3) Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, et al. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2011;239:87-90.
- 4) Ogawa G, Kaida K, Kusunoki S, et al. Antibodies to ganglioside complexes consisting of asialo-GM1 and GQ1b or GT1a in Fisher and Guillain-Barré syndromes. *J Neuroimmunol* 2009;214:125-127.
- 5) 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.
- 6) Susuki K, Yuki N, Schafer DP, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol* 2012;233:534-542.
- 7) Zitman FMP, Greenshields KN, Kuijff ML, et al. Neuropathophysiological potential of Guillain-Barré syndrome. anti-ganglioside-complex antibodies at mouse motor nerve terminals. *Clin Exp Neuroimmunol* 2011;2:59-67.
- 8) Ueda A, Shima S, Miyashita T, et al. Anti-GM1 antibodies affect the integrity of lipid rafts. *Mol Cell Neurosci* 2010;45:355-362.
- 9) Kaida K, Kamakura K, Ogawa G, et al. GD1b-specific antibody induces ataxia in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2008;71:196-201.
- 10) Greenshields KN, Halstead SK, Zitman FM, et al. The

neuropathic potential of anti-GM1 autoantibodies is regulated by the local glycolipid environment in mice. J Clin

Invest 2009;119:595-610.

### Abstract

#### Guillain-Barré and Fisher syndromes: update on the pathophysiological role of antiganglioside antibodies

Kenichi Kaida, M.D.

Division of Neurology, Department of Internal Medicine 3, National Defense Medical College

There are growing experimental and clinical data on the pathophysiological roles of antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome (GBS) and Fisher syndrome (FS). Antibodies to a ganglioside complex (GSC) consisting of two different gangliosides are detected in some GBS and FS sera. Recently, anti-GM1/GalNAc-GD1a complex antibodies, anti-GA1/GQ1b antibodies with no reaction against GM1/GQ1b, and anti-GM1/LM1 antibodies have been detected in GBS or FS sera. The anti-GM1/GalNAc-GD1a antibodies correlated with pure motor GBS characterized by antecedent respiratory infection and early CBs at intermediate sites of motor nerves. Complement activation is considered to be a key process causing nerve damage in GBS and FS with antiganglioside antibodies. A recent *ex vivo* study indicates that antibodies to GM1/GD1a or GM1/GQ1b can induce complement-mediated functional and morphological injury at mouse motor nerve terminals. Complement-independent pathophysiology such as blockade of voltage-gated Ca channels, the apoptotic mechanism of neurons, and alteration of microdomains in the nerve cell membrane should also be considered. Complex glycolipid environments in the cell membrane may govern the accessibility and avidity of antiganglioside antibodies for target gangliosides. Thus, the pathogenic effect of antiganglioside antibodies may depend on the local glycolipid environment in the nerve membrane, as well as on the antibody specificity.

(Clin Neurol 2012;52:914-916)

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, antiganglioside antibody, ganglioside complex, complement, glycolipid environment

---