

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 高崎 寛

2 論文題目

ギラン・バレー症候群における自律神経障害に関する臨床的，免疫学的検討：
GQ1b 関連抗体の病的意義に関して

3 論文の内容の要旨（博士：2,000 字程度）

【目的】

ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome：GBS）は急性発症の免疫介在性多発根神経炎であり，約 60% の患者血清中に，抗糖脂質抗体を認める．GBS の臨床像は，抗糖脂質抗体の種類により規定され，抗体が標的とする糖脂質の局在を反映した臨床症状を示す．

GBS における自律神経障害は，心血管系の重篤な症状を引き起こす場合があり，死亡原因ともなる．また，自律神経障害を呈する GBS では，人工呼吸器装着例が多いことも報告されており，自律神経障害は GBS の重症化の誘因となりうる．

抗 GQ1b 抗体を持つ GBS では，自律神経障害を示す傾向があることは，以前から報告されている．しかし，自律神経組織上に GQ1b が局在するのかは明らかにされておらず，また，患者血清中の抗 GQ1b 抗体が自律神経組織に直接作用するのかも明らかではない．

本研究では自律神経障害を呈する GBS の臨床症状，免疫学的な特性について，特に抗 GQ1b 抗体に着目して検討し，病態の解明，治療への応用につながる知見を得ることを目的とする．

【対象並びに方法】

(1) 当院および研究協力施設で収集した GBS 症例の中で，自律神経障害を伴った連続 50 例（GBS-dysautonomia：GBS-DA），伴わなかった連続 50 例（GBS-control：GBS-C）が対象．血清中の 11 種の糖脂質単独抗原と 49 種類の糖脂質複合体（各単独抗原 2 種を混合）に対する IgG 抗体を Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）で測定した．GQ1b 抗原もしくは GQ1b を含む糖脂質複合体抗原に対する抗体を GQ1b 関連抗体と定義した．臨床情報と抗糖脂質抗体の関連を解析した．

(2) ラット自律神経組織（迷走神経下神経節，上頸神経節，空腸の腸管神経叢）に対して，抗 GQ1b 抗体，抗 Choline Acetyltransferase（ChAT）抗体，抗 Tyrosine Hydroxylase（TH）抗体を反応させ，免疫組織化学染色を行った．

(3) 当院の GBS 症例を自律神経障害の有無，抗 GQ1b 抗体の有無により 4 群に分類し，各 6 症例を対象とした．症例の血清から抽出した IgG を用いて，ラット自律神経組織の免疫組織化学染色を行った．血清由来症例の自律神経

障害の有無や抗 GQ1b 抗体の有無，併存する抗糖脂質抗体の種類によって，症例血清 IgG の自律神経組織に対する結合活性に差異がないか等を検討した．

【結果】

(1) GBS-DA 群は GBS-C 群と比較して重症 (Hughes Functional Grading Scale : 4.1 ± 1.0 , $p < 0.001$) で人工呼吸器装着例が多く (38%, $p = 0.0027$)，人工呼吸器装着のリスク因子である球麻痺 (46%, $p = 0.006$) の頻度も高かった．GBS-DA 群における抗糖脂質抗体の陽性率は GBS 全体のそれに比し低かったが (22 例:44%)，抗体陽性の 22 例の中では抗 GQ1b 抗体の頻度が高く (12 例:55%)，GQ1b 関連抗体陽性例は GQ1b を含む糖脂質複合体に対する抗体のみが陽性であった 2 例が加わり 14 例 (64%) であった．また，GQ1b 関連抗体陽性例では，陰性例と比較して頻脈を示す頻度が有意に高かった (36%, $p = 0.0024$) ．

(2) ラットの迷走神経下神経節，上頸神経節の神経細胞は抗 GQ1b 抗体で染色され，その染色性は，糖脂質除去標本で消失した．また，その染色部位は抗 ChAT 抗体，抗 TH 抗体の染色部位と一致した．空腸の腸管神経叢では抗 GQ1b 抗体の染色性は確認されなかった．

(3) 自律神経症状を有した群の血清から抽出した IgG 検体 (全12) のうち10検体がラット自律神経組織への結合活性を示した一方，自律神経障害のなかった群の検体 (全12) では4検体しか結合活性を示さなかった ($p = 0.013$) ．また，ラット迷走神経下神経節に対して結合活性を認めた血清検体の帰属症例のうち抗 GQ1b 陽性症例が6例あり，そのうち5例が自律神経障害を有していた．

【考察】

本研究で，自律神経障害を呈する GBS は重症で，人工呼吸器装着例や球麻痺が多いこと，なかでも抗糖脂質抗体陽性群では抗 GQ1b 抗体，および GQ1b 関連抗体陽性例が高頻度であること，GQ1b 関連抗体陽性例では頻脈を示す頻度が高いことが示された．また，迷走神経下神経節，上頸神経節の神経細胞に GQ1b が局在することを新規に発見した．さらに，自律神経障害を示した GBS 患者の血中 IgG は，自律神経組織に結合活性を有する頻度が高いことが示され，特に迷走神経下神経節には自律神経障害を認め抗 GQ1b 抗体陽性 GBS 患者血清が結合活性を示す頻度が高いことが明らかとなった．

以上から，GBS での自律神経障害発症機序の一つとして，自律神経障害を認める GBS 患者血清中の抗 GQ1b 抗体および GQ1b 関連抗体が，自律神経組織の GQ1b に反応することで，自律神経障害が惹起されることが示唆された．

組織学的検討を含めて自律神経障害と抗 GQ1b 抗体の関連性を示したのは本研究が初めてである．

【結論】

(1) 自律神経障害を呈する GBS では人工呼吸器装着例や球麻痺合併例が多いことを追認した．

(2) 自律神経障害を認め抗糖脂質抗体陽性の GBS では抗 GQ1b 抗体，GQ1b 関連抗体陽性例が高頻度に見られた．

(3) ラットの迷走神経下神経節，上頸神経節の神経細胞に GQ1b 局在が見られたことより，ヒトの同名神経節にも GQ1b が局在する可能性が示唆された．

(4) 自律神経障害を呈する GBS 患者の血中 IgG は自律神経組織への結合活性

が高い可能性がある.

4 キーワード（5 個程度）

「ギラン・バレー症候群」，「自律神経障害」，「抗 GQ1b 抗体」，「迷走神経下神経節」，「人工呼吸器」