Campylobacter jejuni と自己免疫性神経疾患： ギラン・バレー症候群およびフィッシャー 症候群の発症機序

結 城 伸 泰

¹ 東京医科歯科大学医学部分子医化学教室 ² 斎藤記念病院神経内科
¹ 〒113 東京都文京区湯島1-5-45 ² 〒949-66 新潟県南魚沼郡六日町欠之上478-2

〔受理：1995年7月28日〕

自己免疫性神経疾患ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群の先行感染の病原体として，下痢症の起因菌 *Campylobacter jejuni* が知られている。著者らは，*C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群患者の急性期の血清中に GM1 ガングリオシドに対する自己抗体を見いだした。ギラン・バレー症候群患者から分離された *C. jejuni* のリボ多糖が，GM1 ガングリオシドと共通する [Gal β 1-3GalNAc β 1-4(NeuAca2-3) Gal β 1-] 構造を有することを明らかにした。また，フィッシャー症候群患者の血清中には抗 GQ1b ガングリオシド抗体がみられるが，フィッシャー症候群患者由来の *C. jejuni* のリボ多糖が GQ1b エピトープを有することを示した。*C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群の発症機序として，GM1，GQ1b 様リボ多糖を有する *C. jejuni* に感染し，抗 GM1 抗体，抗 GQ1b 抗体が産生され，神経系に存在する GM1，GQ1b エピトープに自己抗体が結合し，ニューロンの機能が障害され，発症に至ると考えられる。

1. は じ め に

ギラン・バレー症候群 (GBS) は，上気道炎や胃腸炎の 1～3 週後，急性に発症する四肢筋力低下，深部腱反射消失を主徴とする。人口10万人あたり年間1～2人発症し，ポリオが激減した今日，急性発症の弛緩性運動麻痺の原因の首位に立っている。GBS の先行感染の病原体として各

種のウイルスや細菌が知られているが，急性下痢症の起因菌のひとつであるグラム陰性桿菌 *Campylobacter jejuni* は，その10-30%を占める。治療として血漿交換が有用なことから，液性因子の関与した自己免疫疾患と考えられていた。GBS の発症機序として，先行感染の病原体が神経の構成成分と共通する抗原を有し，病原体の交叉抗原に対する抗体が自己抗体として神経に障害を与えるという仮説 (交叉抗原説) が以前から提唱されていたが，証明はされていなかった。

フィッシャー症候群 (FS) は，感染症状後，急性に発症する外眼筋麻痺，小脳性失調，深部腱反射消失を3主徴とする。発症時には典型的な FS であっても，経過中四肢の筋力低下をきたして GBS へ移行する症例も少なくないことから，

Nobuhiro YUKI

Campylobacter jejuni and Autoimmune-Mediated Neurologic Diseases: Pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome and Fisher's Syndrome

¹ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113

² Department of Neurology, Saito Memorial Hospital, Niigata 949-66

GBS の近縁疾患として捉えられていた。GBS 同様、発症機序は不明であった。

本稿では、病原体と神経の分子相同性の存在を証明した著者らの研究経緯をたどりながら、自己免疫性神経疾患 GBS, FS の発症機序解明に果たす *C. jejuni* の役割を紹介したい。

2. *C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群の臨床的特徴と IgG 抗 GM1 ガングリオシド抗体

ガングリオシドはシアル酸を有する酸性糖脂質で、神経細胞の表面に豊富に存在する。下位運動ニューロン疾患様の病像を呈して IgM 抗 GM1 ガングリオシド抗体を有した症例が報告されるようになり、運動神経障害における抗 GM1 抗体の病的役割が示唆されていた。

GBS は運動麻痺を主徴とするが、手袋、靴下型の感覚障害を伴うことが多い。また、多発性硬化症とともに脱髄をきたす神経疾患の代表選手とされてきた。これに対し、*C. jejuni* 腸炎後 GBS は、感覚障害を認めず、認めても軽微である

(35)。脱髄の所見に乏しく、運動神経の軸索変性を主体とする病理学的変化が考えられ、筋力低下や筋萎縮が遷延する患者が多い。著者ら (23) は、*C. jejuni* 腸炎後 GBS が、急性発症という経過を除けば、下位運動ニューロン疾患に類似していることに着目し、*C. jejuni* 腸炎後 GBS 患者の急性期の血清中に IgG 抗 GM1 抗体価が上昇することを見いだした (図 1)。神経症状を伴わない *C. jejuni* 腸炎患者血清中には抗 GM1 抗体は検出されなかったので、抗 GM1 抗体と GBS 発症との関連が示唆された。その後、複数の研究グループが、*C. jejuni* 感染後 GBS 患者で IgG 抗 GM1 抗体が高率に陽性であることを確認した。

3. *C. jejuni* 腸炎後 GBS 発症の宿主側因子

種々の自己免疫疾患においてヒト組織適合抗原 (HLA) との相関が示されているが、GBS と HLA との間には明らかな相関は報告されていなかった。著者ら (24) は、それまでの研究が種々の病原体が先行感染した GBS をひとまとめにしていたために相関を見いだせなかったのではな

図 1. 薄層クロマトグラム免疫染色による抗ガングリオシド抗体検出 (文献23より引用)
 パネル A: オルシン・硫酸試薬による化学発色。パネル B, C: *C. jejuni* 感染後 GBS 患者血清による免疫染色。
 レーン 1: ヒト脳ガングリオシド画分。レーン 2: GM1。レーン 3: GD1b。レーン 4: アシアロ-GM1 (GA1)。
 患者 1 の血清は、GM1, GD1b, GA1 に反応する IgG 抗体を含む。患者 2 の血清 IgG は、GM1 のみに結合する。

いかと考え、*C. jejuni* 感染の明らかな症例に絞って HLA クラス I 抗原をタイピングした。当初の研究では、*C. jejuni* 腸炎後 GBS 6 例中全例が HLA-B35 抗原を有し、*C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症に B35 抗原の関与が示唆された。しかし、その後例外も認められるようになり (28)、多数例での再検討を進めている。

4. *C. jejuni* 腸炎後 GBS 発症の病原体側因子

著者ら (28) は、自己免疫疾患の発症には病原体側因子も重要と考え、*C. jejuni* の抗原性についても検討を加えた。GBS 患者から分離された *C. jejuni* 8 株を 2 つの異なる血清型別法でタイピングした。Penner らの型別システムでは耐熱性抗原を用い、Lior らの型別システムでは易熱性抗原を用いる。したがって、Penner の血清型が同じ菌株でも、Lior の血清型は異なることがある。分離された *C. jejuni* の血清型は 8 株中 7 株が PEN 19 型で、うち 4 株が LIO 7 型であった (表 1)。Kuroki ら (14) の報告でも 12 株中 10 株が PEN 19 型であった。PEN 19 型の *C. jejuni* が散発下痢症患者から検出される頻度は 2 % 未満であり、本邦においては、特定の血清型

(PEN 19 型) の *C. jejuni* が GBS 発症の鍵を握っていることが示唆された。少数ながら海外の GBS 分離株の血清型に関する成績が示されつつある (表 1)。

5. ウシ脳ガングリオシド注射後に発症した GBS

ウシ脳から抽出したガングリオシドが、ヨーロッパや南アメリカでは各種神経疾患に対して広く使用されていた。本邦でも糖尿病性ニューロパチーに対する治験が行われた。著者ら (25) は、ガングリオシド注射後に運動ニューロン疾患様の神経障害を呈した患者を報告した。その患者は高力価の IgM 抗 GM2 抗体を有し、血漿交換が奏功した。また、患者血清抗 GM2 抗体は補体存在下で神経細胞を傷害しうることを示した (27)。著者らの報告を契機に、ウシ脳ガングリオシド注射後に発症した GBS 患者が少なくとも数 10 例にのぼることが明らかにされ、GBS 患者で抗 GM1 抗体価の上昇も確認された。もともと有効性が確立していなかったガングリオシド治療は、その後中止に至った。

表 1. GBS 患者から分離された *C. jejuni* の血清型

報告者 (年) 国	菌株数	PEN 血清型	LIO	文献番号
Gruenwald ら (1991) アメリカ	1	NR	1	8
Yuki ら (1992) 日本	4	19	7	28
	1	19	27	
	2	19	UT	
	1	2	UT	
尾林 ら (1993) 日本	10	19	NR	16
	2	2	NR	
	1	4	NR	
Jacobs ら (1993) オランダ	1	4/59	NR	11
Mishu ら (1993) アメリカ	2	19	NR	15
	4	NR	NR	
Enders ら (1994) ドイツ	4	NR	11	7
Rees ら (1994) イギリス	1	1	NR	17
Hagensee ら (1994) アメリカ	1	1	NR	9
Wirguin ら (1994) アメリカ	1	50	NR	22

NR, 記載なし。UT, 型別されず。PEN 4/59 型は、PEN 4 型に対する抗血清、PEN 59 型に対する抗血清の両方に反応することを意味する。

6. GBS 患者から分離された *C. jejuni* のリポ多糖と GM1 ガングリオシドとの分子相同性

Penner の血清型は他のグラム陰性桿菌と同様にリポ多糖の糖鎖構造の違いを反映すると考えられている。そこで著者らは、ガングリオシド投与後に発症した GBS 患者の存在を鑑み、*C. jejuni* (PEN 19 型) リポ多糖が GM1 ガングリオシド様構造を有するという作業仮説を立てた。従来提唱されてきた交叉抗原の存在を立証し、GBS の発症機序解明へ向けて大きく前進するだけでなく、ガングリオシド注射が GBS を惹起した傍証にもなるので、気合いを入れて取り組んだ。

GBS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 19 型) を培養し、温水フェノール法で粗リポ多糖分画を抽出した。薄層クロマトグラム免疫染色により、粗リポ多糖中には、ウサギ抗 GM1 抗体や、GM1 と特異的に結合するコレラ毒素が結合するバンドが認められ (図 2), *C. jejuni* (PEN 19 型) リポ多糖が GM1 エピトープを有することを示した (26)。

粗リポ多糖をシリカビーズカラムクロマトグラフィーにて分け、コレラ毒素と反応する分画を集めた。ガスクロマトグラフィーにより、精製リポ多糖が、ガラクトース (Gal), *N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc), シアル酸 (NeuAc) な

図3. *C. jejuni* (PEN 19型) リポ多糖構成糖のメチルグリコシドのトリメチルシリル化物としてのガスクロマトグラフィー

コレラ毒素と反応する精製リポ多糖の糖鎖部分は、ガラクトース (Gal), *N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc), シアル酸 (NeuAc), *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc), ヘプトース (Hep), 3-デオキシ-2-オクツロン酸 (KDO) から構成される。

ど GM1 ガングリオシドの構成成分を含むことが示唆され (図 3), マススペクトロスコーピーにてそれを確認した (26, 32)。つぎに, ^1H NMR スペクトロスコーピーにより (図 4), 非還元末端の構造が $[\text{Gal}\beta 1-3 \text{ GalNAc}\beta 1-4 (\text{NeuAc}\alpha 2-3)$

図2. GBS 患者血清, ウサギ抗 GM1 抗体, コレラ毒素と *C. jejuni* (PEN 19型) との結合 (文献26より引用)

図2: GBS患者血清, ウサギ抗GM1抗体, コレラ毒素とC. jejuni (PEN 19型)との結合(凝集)試験。
 パネルA: レゾリンノール塩酸試薬による化学発色。パネルB: C. jejuni (PEN 19型)感染後GBS患者血清による免疫染色。パネルC: ウサギ抗GM1抗体による免疫染色。パネルD: コレラ毒素による免疫染色。レーン1: GBS患者から分離されたC. jejuni (PEN 19型)の粗リポ多糖。レーン2: 弱アルカリ処理したリポ多糖。レーン3: 精製リポ多糖。レーン4: ウシ脳ガングリオシド。レーン5: GM1。

GBS 患者血清は、*C. jejuni* (PEN 19型) のリボ多糖と GM1 に強く結合し、GD1b に弱く結合する。ウサギ抗 GM1 抗体はリボ多糖、GM1、GD1b に結合する。コレラ毒素はリボ多糖と GM1 に結合している。

(1)

(2)

(3)

図4. GM1 エピトープを有する *C. jejuni* (PEN 19 型) リポ多糖の NMR スペクトラム (文献32より引用)

- (1) 1 次元の NMR スペクトラム。シアル酸 (NeuAc) に由来するシグナルを認める。
- (2) Total correlation spectroscopy 法による 2 次元のスペクトラム。 β -Gal (a), β -Gal (b), β -GalNAc (c) に由来するシグナルが認められる。また、 β -Gal (b) の 3 位が β -Gal (a) に比べて低磁場へシフトしているため、 β -Gal (b) の 3 位にシアル酸が結合していることがわかる。
- (3) Nuclear Overhauser effect spectroscopy 法による 2 次元のスペクトラム。 β -Gal (a) が β -GalNAc (c) の 3 位に、 β -GalNAc (c) が β -Gal (b) の 4 位に結合していることがわかる。

Gal β 1-]であり、GM1 ガングリオシドの非還元末端の 4 糖の構造と完全に一致することを明らかにした (図 5) (32)。本研究により、GBS から分離された病原体と神経構成成分の分子相同性の存在が分子レベルで初めて証明された。

7. *C. jejuni* の血清型を規定するのはガングリオシド様構造を有するリポ多糖か？

Aspinall ら (2) は、PEN 1 型の菌株から得られたリポ多糖が GM2 様構造、PEN 4 型が GD1a 様構造、PEN 23 型、PEN 36 型が 1 型とは

図5. GM1 ガングリオンドと GBS4 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 19型) リポ多糖との分子相同性

(1) GM1 と (2) *C. jejuni* (PEN 19型) リポ多糖の非還元末端の4糖(太線部)の組成, 結合様式が一致している。

少し異なる GM2 様構造であったことから, ガングリオンド様構造が血清型を規定するという説を提唱した。彼らの示した PEN 23型と PEN 36型のリポ多糖の構造は全く同じであったが, PEN 23型と PEN 36型に対する抗血清が交叉反応することがあることから, その仮説には矛盾しないと述べた。

PEN 19型の型物質が GM1 様リポ多糖ならば, GBS から分離される *C. jejuni* が PEN 19型に偏っていることを説明しやすいのであるが, そうした単純なものではないことに著者らは気付いた。PEN 4 型が分離された GBS で抗 GM1 抗体がみられ (16), 吸収試験の結果から (11), *C. jejuni* (PEN 4/59 型) も GM1 エピトープを有す

ることが示唆されたからである。そこで, *C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症機序を探るために, PEN 19型だけが GM1 エピトープを有するのか, 血清型を規定するのはガングリオンド様構造を有するリポ多糖かを検討した。

腸炎患者由来の PEN 1, 2, 4, 23, 36型の菌株を培養した。GM1 様リポ多糖を有する GBS 患者由来の PEN 19型の菌株を陽性対照として用いた。各菌株から抽出したリポ多糖を, モノクローナル抗ガングリオンド抗体を用いて免疫染色し, リポ多糖がガングリオンド様構造を有するかを調べた。PEN 19型だけでなく, 予想通り, PEN 4 型のリポ多糖分画にも抗 GM1 抗体が結合するバンドが認められた (図6) (37)。Aspinall ら (2) の報告通り, PEN 4 型が GD1a エピトープを有することも確認された。また, PEN 1, 4, 19型のリポ多糖が, それぞれ分子量の異なる GM1 様リポ多糖, GD1a 様リポ多糖を有することが示された。ひとつの菌が複数のガングリオンド様リポ多糖を有し, 複数の血清型が同じガングリオンド様エピトープを有することから, ガングリオンド様構造が Penner の血清型を規定するのではないことがわかった。

Aspinall ら (3, 4) も最近になり, 血清型を規定するのはガングリオンド様構造ではないという結論に至った。腸炎患者由来の PEN 19型 1 株, GBS 患者由来の PEN 19型 2 株から得たリポ多

図6. モノクローナル抗 GM1 抗体, 抗 GD1a 抗体と *C. jejuni* (PEN 1, 2, 4, 19, 23, 36型) リポ多糖との反応 (文献37より引用)

パネル A: オルソノール硫酸試薬による化学発色。パネル B, C: 抗 GM1 抗体, 抗 GD1a 抗体による免疫染色。レーン 1-6: *C. jejuni* (PEN 1, 2, 4, 19, 23, 36型) リポ多糖。

抗 GM1 抗体, 抗 GD1a 抗体が *C. jejuni* (PEN 1, 4, 19型) リポ多糖と結合している。

図7. コレラ毒素, 各種モノクローナル抗ガングリオシド抗体と GBS 患者由来 *C. jejuni* (PEN 19型) 3 株の結合 (文献39より引用)

パネル A: レゾルシンノール塩酸試薬による化学発色。パネル B, C, E-K: 各種モノクローナル抗ガングリオシド抗体による免疫染色。パネル B, 抗 GM2 抗体。パネル C, 抗 GM1 抗体。パネル E, 抗 GD1a 抗体。パネル F, 抗 GT1a 抗体。パネル G, 抗 GD3 抗体。パネル H, 抗 O-アセチル GD3 抗体。パネル I, 抗 GD2 抗体。パネル J, 抗 GT1b 抗体。パネル K, 抗 GQ1b 抗体。パネル D: コレラ毒素による免疫染色。レーン 1: CF 90-26 株から抽出したリポ多糖画分。レーン 2: OH 4382 株から抽出したリポ多糖画分。レーン 3: OH 4384 株から抽出したリポ多糖画分。

GBS 患者由来 *C. jejuni* (PEN 19型) は, コレラ毒素, 種々のモノクローナル抗ガングリオシド抗体で染色される。

糖の構造がそれぞれ異なっていたからである。彼らは, 腸炎患者由来の PEN 19型は GD1a 様構造, GBS 患者由来の PEN 19 株 OH 4382 は GD3 様構造, OH 4384 は GT1a 様構造を有することを示した。著者ら (39) は, 同じ菌株 OH 4382, OH 4384 を用いて, 彼らの結果を追試, 補足する実験を行った。図7のレーン1には著者ら (32) が GM1 様リポ多糖の構造決定に用いた CF 90-26 株の粗リポ多糖画分, レーン2には Aspinall ら (2) が用いた OH 4382 株から抽出した粗リポ多糖画分, レーン3には OH 4384 株から抽出した粗リポ多糖画分が展開されている。レーン1は抗 GM1 抗体で, レーン2は抗 GD3 抗体で, レーン3は抗 GT1a 抗体で染色され (図7パネル C, G, F), 構造決定の結果が裏付けられた。一方, 種々のモノクローナル抗ガングリオシド抗体で染色され, ひとつの菌株が複数のガングリオシド様構造リポ多糖を有することが示され, Aspinall ら (4) が主要な成分しか分析していないことが判明した。彼らは OH 4382, OH 4384 株が GM1 様リポ多糖を有することを示せなかったが, 著者らは GM1 のリガンドであるコレラ毒素を用いて, 両株のリポ多糖が GM1 エピトープを有することを示した (図7パネル D)。

Aspinall ら (3) は, 最近, PEN 19型の抗原決定基がグルクロン酸と β -N-アセチルグルコサミンの繰返し構造を有する高分子のリポ多糖であることを示した。そこで, 著者らは, GBS か

ら分離される *C. jejuni* が PEN 19型に偏っている理由として, PEN 19型の抗原決定基が抗 GM1 抗体産生促進に関与する可能性を考えている。

8. GM1 様リポ多糖に対する IgG 抗体のサブクラス

細菌多糖など糖鎖に対する抗体産生には T 細胞が関与しないのが一般的で, IgM からクラススイッチしても IgG2 が主体である。一方, GBS 患者において, GM1 ガングリオシドに対する IgG 抗体のサブクラスが, 主として IgG1 と IgG3 であることが示された。このサブクラスのパターンは, ペプチドなど T 細胞依存性抗原に対してみられる。Willison と Veitch (21) は, ①リポ多糖が免疫原でない, ②GBS 患者でのリポ多糖に対する抗体産生に T 細胞が関与している, 2つの可能性を挙げた。そこで, 著者らは, GM1 様リポ多糖に対する IgG 抗体のサブクラスを検討することにした。もし GM1 様リポ多糖に対する IgG のサブクラスが IgG2 であれば, リポ多糖は免疫原でないことになり, GM1 エピトープを有する糖蛋白を探す必要があるからである。

C. jejuni 腸炎後 GBS 患者血清中の IgG 抗 GM1 ガングリオシド抗体のサブクラスは, Willison と Veitch の報告 (21) と同様, 主として IgG1 と IgG3 であった (表2) (40)。GM1 様リポ多糖に対する IgG 抗体のサブクラスも, IgG1 と IgG3 であった。この結果だけからはリ

表 2. *C. jejuni* 腸炎後 GBS 患者における GM1 ガングリオシド, GM1 様リポ多糖に対する IgG 抗体のサブクラス*

患者	下痢	抗 <i>C. jejuni</i> 抗体	便培養	抗 GM1 ガングリオシド抗体				抗 GM1 様リポ多糖抗体			
				IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
1	+	+	+	3200	200	0	0	2+	+	—	—
2	+	+	+	25600	100	0	0	3+	+	—	—
3	+	+	+	200	0	25600	0	+	—	3+	—
4	+	+	+	25600	400	800	0	3+	+	+	—
5	+	+	+	51200	100	800	0	3+	+	2+	—
6	+	+	ND	12800	0	800	0	3+	—	+	—
7	+	+	ND	25600	0	0	0	3+	—	—	—
8	+	+	ND	6400	0	0	0	2+	—	—	—
9	+	+	ND	12800	400	400	0	3+	+	+	—
10	+	+	ND	6400	0	0	0	2+	—	—	—
11	+	+	ND	51200	200	0	0	3+	+	—	—
12	+	+	—	3200	800	51200	0	2+	+	3+	—

ND, 施行せず; —, 陰性; +, 陽性, 弱陽性; 2+, 中等度陽性; 3+, 強陽性
*文献34より改変

リポ多糖が免疫原であるとはいえないが, サブクラスの使われ方から, GM1 様リポ多糖に対する抗体産生に T 細胞が関与している可能性が示唆された。

9. GM1 エピトープの局在, 抗 GM1 抗体の作用

神経筋接合部前シナプス側, Ranvier 絞輪, 脊髄運動ニューロンに, GM1 エピトープが存在する。著者ら (12) は, ラット運動ニューロンとヒト筋肉とを培養して神経筋接合部を形成させた系を用い, 抗 GM1 抗体の作用を検討した。この系では, 上位の抑制性ニューロンからの入力がないため, 筋の自動収縮が観察される。抗 GM1 抗体を有する *C. jejuni* 腸炎後 GBS 患者の血清を加えると筋の収縮がみられなくなり, 電気生理学的には自然発火と終板電位が抑制された。灌流して血清を除去すると筋の収縮, 自然発火と終板電位が速やかに回復した。モノクローナル抗 GM1 抗体でも同じ現象が確認された。このことは, 抗 GM1 抗体が可逆的に運動ニューロンの興奮性を低下せしめることを意味する。これに対して, 筋力低下のみられない各種神経疾患患者の血清では, この現象は観察されなかった。

Arasaki ら (1) は血清抗 GM1 抗体がラット坐骨神経の電氣的伝導をブロックすることを,

Heiman-Patterson ら (10) はヒト運動ニューロンと筋肉の培養系を用いて, 血清抗 GM1 抗体が運動ニューロンを傷害することを示した。Takigawa ら (20) は, ラット坐骨神経の単一神経標本を用いて, ウサギ抗 GM1 抗体が補体存在下でナトリウムチャンネルをブロックすることを示した。

10. *C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症機序

リポ多糖はリピド A の部分がアジュバント活性を有するので, GM1 様リポ多糖は GM1 ガングリオシドより免疫原性が高いと思われる。*C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症機序として, ① GM1 様リポ多糖を有する *C. jejuni* に感染し, ② 免疫寛容の破綻をきたすような免疫遺伝学的背景 (HLA など) を有する患者において, T 細胞のヘルプを受けて抗 GM1 抗体が産生され, ③ 血液神経関門の脆弱な神経筋接合部前シナプス側の GM1 エピトープに自己抗体が結合し, ④ 運動ニューロンの機能が障害されて, 筋力低下が生じて GBS 発症に至ると考えている (図 8) (36)。

本稿では, 抗 GM1 抗体に絞って述べてきたが, 抗 GM1 抗体陰性の症例では, 抗 GM2 抗体, 抗 GD1a 抗体などが同様の機序で産生され, GBS 発症に至ると推測している。

図8. *C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症機序

GM1 様リポ多糖を有する *C. jejuni* に感染し、T 細胞のヘルプを受けて IgG 抗 GM1 抗体が産生され、(3) 神経筋接合部前シナプス側などの GM1 エピトープに抗 GM1 抗体が結合し、運動ニューロンの機能が障害されて、筋力低下が生じて GBS 発症に至る。

11. フィッシャー症候群、抗 GQ1b ガングリオシド抗体と *C. jejuni* のリポ多糖

GBS 患者の急性期の血清には種々のガングリオシド (GM1, GD1a, GD1b, GT1b, SPG, SLPG など) に対する抗体が検出され、患者によって異なる (29, 34)。これに対し、FS ではひょっとして高率に IgG 抗 GQ1b 抗体を認めることが Chiba ら (5, 6) や著者ら (31) により示さ

図10. *C. jejuni* 腸炎後 FS 患者血清の IgG サブクラスと *C. jejuni* (PEN 2 型) の GQ1b 様リポ多糖との結合

パネル A: FS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 2 型) の粗リポ多糖。パネル B: *C. jejuni* (PEN 2 型) から精製した GQ1b 様リポ多糖。レーン 1: オルシノール試薬による化学発色。レーン 2-5: *C. jejuni* 腸炎後 FS 患者血清を 1 次抗体、モノクローナル抗ヒト IgG サブクラス抗体 (レーン 2, IgG1; レーン 3, IgG2; レーン 4, IgG3; レーン 5, IgG4) を用いた免疫染色。

C. jejuni (PEN 2 型) 粗リポ多糖, GQ1b 様リポ多糖に、患者血清 IgG1 が強く反応し、IgG3 が弱く反応している。

れた。

FS と GBS は共通した先行感染の病原体を有し、*C. jejuni* もそのひとつである (19)。著者ら (41) は、異なる地域の FS 患者 2 例から *C. jejuni* を 2 株分離し、2 株とも (GBS で分離される頻度の高い PEN 19 型でなく) PEN 2 型であった。患者血清中には高力価の抗 GQ1b 抗体を認め、抗体価は経過とともに低下していった。

図9. モノクローナル抗 GQ1b 抗体と FS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 2 型) のリポ多糖の結合 (文献38より引用)

パネル A: オルシノール試薬による化学発色。パネル B, C: モノクローナル抗 GQ1b 抗体 GMR13, 7F5 を用いた免疫染色。レーン 1, 2: FS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 2 型) リポ多糖。レーン 3: 腸炎患者から分離された *C. jejuni* (PEN 2 型) リポ多糖。レーン 4: GBS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 19 型) リポ多糖。

モノクローナル抗 GQ1b 抗体は、FS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 2 型) リポ多糖、腸炎患者から分離された *C. jejuni* (PEN 2 型) リポ多糖と結合するが、GBS 患者から分離された *C. jejuni* (PEN 19 型) リポ多糖とは結合しない。

図11. IgG 抗 GQ1b 抗体の神経細胞毒性

ラット後根神経節ニューロン培養系で、Fisher 症候群患者血清が (1) 細胞傷害活性や (2) 神経突起伸長抑制作用がみられる。Fisher 症候群患者 (n=7), 正常対照患者 (n=3)。

患者血清を GQ1b で吸収することにより、細胞傷害活性、神経突起伸長抑制作用は減弱する。

FS 患者由来の *C. jejuni* から粗リポ多糖分画を抽出し、モノクローナル抗 GQ1b 抗体を用いて *C. jejuni* (PEN 2 型) リポ多糖が GQ1b エピトープを有することを示した (図 9) (38)。この研究より、FS から分離された病原体と神経構成成分の分子相同性の存在が初めて明らかにされ、*C. jejuni* 感染後神経疾患の発症における分子相同性の普遍性が検証された。

FS 患者においても、GQ1b ガングリオシドに対する IgG 抗体のサブクラスとして IgG1 と IgG3 が使われていることが示された。著者らは、GM1 様リポ多糖でみられた結果の普遍性を検証するために、GQ1b 様リポ多糖に対する IgG 抗体のサブクラスも検討した。*C. jejuni* 腸炎後 FS 患者血清中の IgG1 抗 GQ1b ガングリオシド抗体は 800 倍、IgG3 抗 GQ1b ガングリオシド抗体は 200 倍で、GQ1b 様リポ多糖に対する IgG 抗体のサブクラスも、IgG1 と IgG3 であった (図 10) (40)。このサブクラスのパターンからは、GBS 同様、FS でも、GQ1b 様リポ多糖に対する抗体産生に T 細胞が関与している可能性が示唆された。

GQ1b はラットの小脳糸球体やヒトの動眼、滑車、外転神経の髄外部分の傍絞輪部に豊富に局在することが免疫組織化学的に示されている (6、

13)。ボツリヌス中毒では外眼筋麻痺を呈するが、興味深いことに、ボツリヌス毒素は GQ1b に結合することが知られている。著者ら (33) は、ラット後根神経節ニューロン培養を用いて、抗 GQ1b 抗体が細胞傷害活性や神経突起伸長抑制作用を有することを示した (図 11)。Roberts ら (18) は、マウスの神経筋標本を用いて、抗 GQ1b 抗体がシナプス伝達を阻害することを認めた。

12. *C. jejuni* 腸炎後 FS の発症機序

C. jejuni 腸炎後 FS の発症機序として、① GQ1b 様リポ多糖を有する *C. jejuni* に感染し、② 免疫寛容の破綻をきたすような背景 (HLA など (30)) を有する患者において、T 細胞のヘルプを受けて抗 GQ1b 抗体が産生され、③ 小脳糸球体や動眼、滑車、外転神経の GQ1b に自己抗体が結合し、④ 小脳性運動失調や外眼筋麻痺が生じて FS 発症に至ると考えている (図 12)。

この仮説は、FS として発症して GBS に至る移行例の発症機序に関してもうまく説明することが可能である。こうした患者は、抗 GQ1b 抗体に加えて抗 GM1 抗体や抗 GM2 抗体が検出されることが少なくない。また、ひとつの *C. jejuni* が GQ1b 様リポ多糖、GM1 様リポ多糖、GM2

山正雄教授に深く感謝します。

文 献

- 1) Arasaki, K., Kusunoki, S., Kudo, N., Kanazawa, I. (1993): Acute conduction block in vitro following exposure to antiganglioside sera. *Muscle Nerve* **16**, 587-593.
- 2) Aspinall, G.O., McDonald, A.G., Raju, T.S., Pang, H., Moran, A.P., Penner, J.L. (1993): Chemical structures of the core regions of *Campylobacter jejuni* serotypes O:1, O:4, O:23, and O:36 lipopolysaccharides. *Eur. J. Biochem.* **213**, 1017-1027.
- 3) Aspinall, G.O., McDonald, A.G., Pang, H. (1994): Lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* serotype O:19: structures of O antigen chain from the serostrain and two bacterial isolates from patients with the Guillain-Barré syndrome. *Biochemistry* **33**, 250-255.
- 4) Aspinall, G.O., McDonald, A.G., Pang, H., Kurjanczyk, L.A., Penner, J.L. (1994): Lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* serotype O:19: structures of core oligosaccharide regions from the serostrain and two bacterial isolates from patients with the Guillain-Barré syndrome. *Biochemistry* **33**, 241-249.
- 5) Chiba, A., Kusunoki, S., Shimizu, T., Kanazawa, I. (1992): Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann. Neurol.* **31**, 677-679.
- 6) Chiba, A., Kusunoki, S., Obata, H., Machinami, R., Kanazawa, I. (1993): Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* **43**, 1911-1917.
- 7) Enders, U., Karch, H., Toyka, K.V., Heesemann, J., Hartung, H.P. (1994): *Campylobacter jejuni* and Guillain-Barré syndrome: reply. *Ann. Neurol.* **35**, 249-250.
- 8) Gruenewald, R., Ropper, A.H., Lior, H., Chan, J., Lee, R., Molinaro, V.S. (1991): Serologic evidence of *Campylobacter jejuni/coli* enteritis in patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* **48**, 1080-1082.
- 9) Hagensee, M.E., Benyunes, M., Miller, J.A., Spach, D.H. (1994): *Campylobacter jejuni* bacteremia and Guillain-Barré syndrome in a patient with GVHD after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplantation* **13**, 349-351.
- 10) Heiman-Patterson, T., Krupa, T., Thompson, P.,

図12. *C. jejuni* 感染後 FS の発症機序

GQ1b 様リポ多糖を有する *C. jejuni* に感染し、T 細胞のヘルプを受けて IgG 抗 GQ1b 抗体が産生され、小脳糸球体や動眼、滑車、外転神経の抗 GQ1b 抗体が結合し、運動失調や外眼筋麻痺が生じて FS 発症に至る。

様リポ多糖など複数のリポ多糖を有する (37, 39)。したがって、抗 GQ1b 抗体に加えて抗 GM1 抗体や抗 GM2 抗体が産生された患者が、FS, GBS のオーバーラップした症状を呈すると考えられる。

13. お わ り に

慢性の経過をたどる自己免疫疾患の多くでは、発症の引き金となる微生物が同定されていない。幸い、GBS, FS は急性に発症して単相性の経過をたどる疾患であり、引き金となる微生物を推定しやすかっただけでなく、患者からその病原体を直接分離することができたため、短期間で発症機序の糸口をつかむことができた。*C. jejuni* 腸炎後 GBS に関する著者らの研究が、他の自己免疫疾患の発症機序解明への手がかりになり、治療への礎となることを切望する。

謝 辞

本稿執筆の機会を与えてくださった名古屋大学医学部細菌学教室 太田美智男教授、共同研究者の都立衛生研究所微生物部 斎藤香彦先生、高橋正樹先生、実験をご指導いただき、温かく見守ってくださっている新潟大学医学部細菌学教室 光

- Nobile-Orazio, E., Tahmoush, A.J., Shy, M.E. (1993): Anti-GM1/GD1b M-proteins damage human spinal cord neurons co-cultured with muscle. *J. Neurol. Sci.* **120**, 38–45.
- 11) Jacobs, B.C., Oomes, P.G., Hazenberg, M.P., Banffer, J.R.J., van Doorn, P.A., van der Meche, F.G.A. (1993): Epitopes on *Campylobacter jejuni/coli* can be recognized by anti-GM1 IgG antibodies in sera of Guillain-Barré patients (Abstr.). *Acta Gastro-enterol. Belg.* 56 [Suppl]: S9.
 - 12) Kobayashi, T., Michikawa, M., Park-Matsumoto, Y.C., Kameda, N., Yuki, N., Miyatake, T. (1993): Inhibition of motor neuron excitability by serum with anti-GM1 & GM2 antibodies and their monoclonal ones (Abstr.). *Can. J. Neurol. Sci.* 20 [Suppl. 4]: S134.
 - 13) Kotani, M., Kawashima, I., Ozawa, H., Terashima, T., Tai, T. (1992): Immunohistochemical localization of major gangliosides in rat cerebellum. *Proc. Jpn. Acad.* **68**, 109–113.
 - 14) Kuroki, S., Saida, T., Nukina, M., Haruta, T., Yoshioka, M., Kobayashi, Y., Nakanishi, H. (1993): *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain β -N-acetylglucosamine residues. *Ann. Neurol.* **33**, 243–247.
 - 15) Mishu, B., Ho, T.W., Li, C.Y., Gao, C.Y., Griffin, J.W., Asbury, A.K., Cornblath, D.R., Patton, C.M., MaKhann, G.M., Blaser, M.J. (1993): Guillain-Barré syndrome (GBS), acute motor axonal neuropathy and *C. jejuni* infection (Abstr.). *Acta Gastro-enterol. Belg.* 56 [Suppl]: S9.
 - 16) 尾林 博, 斎田孝彦, 黒木茂一, 貫名政文, 西谷裕 (1993): Guillain-Barré 症候群と *Campylobacter jejuni* 感染. *神経内*, **38**, 431–438.
 - 17) Rees, J.H., Gregson, N.A., Rajagopalan, G., Hughes, R.A.C. (1994): Absorption of antiganglioside GM1 antibodies in a patient with Guillain-Barré syndrome by *Campylobacter jejuni* (Abstr.). *Ann. Neurol.* **36**, 290.
 - 18) Roberts, M., Willison, H., Vincent, A., Newsom-Davis, J. (1994): Serum factor in Miller-Fisher [sic] variant of Guillain-Barré syndrome and neurotransmitter release. *Lancet* **343**, 454–455.
 - 19) Takano, H., Yuki, N. (1995): Fisher's syndrome associated with chickenpox and anti-GQ1b antibody. *J. Neurol.* **242**, 255–256.
 - 20) Takigawa, T., Yasuda, H., Kikkawa R., Shigeta, Y., Saida, T., Kitasato, H. (1995): Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann. Neurol.* **37**, 436–442.
 - 21) Willison, H.J., Veitch, J. (1994): Immunoglobulin subclass distribution and binding characteristics of anti-GQ1b antibodies in Miller Fisher syndrome. *J. Neuroimmunol.* **50**, 159–165.
 - 22) Wirguin, I., Suturkova-Milosevic, Lj., Della-Latta, P., Fisher, T., Brown, R.H., Latov, N. (1994): Monoclonal IgM antibodies to GM1 and asialo-GM1 in chronic neuropathies cross-react with *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides. *Ann. Neurol.* **35**, 698–703.
 - 23) Yuki, N., Yoshino, H., Sato, S., Miyatake, T. (1990): Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* **40**, 1900–1902.
 - 24) Yuki, N., Sato, S., Itoh, T., Miyatake, T. (1991): HLA-B35 and acute axonal polyneuropathy following *Campylobacter* infection. *Neurology* **41**, 1561–1563.
 - 25) Yuki, N., Sato, S., Miyatake, T., Sugiyama, K., Katagiri, T., Sasaki, H. (1991): Motoneuron-disease-like disorder after ganglioside therapy. *Lancet* **337**, 1109–1110.
 - 26) Yuki, N., Handa, S., Taki, T., Kasama, T., Takahashi, M., Saito, K., Miyatake, T. (1992): Cross-reactive antigen between nervous tissue and a bacterium elicits Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry between ganglioside GM1 and lipopolysaccharide from Penner's serotype 19 of *Campylobacter jejuni*. *Biomed. Res.* **13**, 451–453.
 - 27) Yuki, N., Ichihashi, Y., Sato, S., Katagiri, T., Miyatake, T. (1992): IgM anti-(GalNAc β 1-4 Gal [3-2 α NeuAc] β 1-) antibody mediated cytotoxicity in a patient with amyotrophic lateral sclerosis-like disorder. *Muscle Nerve* **15**, 1371–1373.
 - 28) Yuki, N., Sato, S., Fujimoto, S., Yamada, S., Tsujino, Y., Kinishita, A., Itoh, T. (1992): Serotype of *Campylobacter jejuni*, HLA, and Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* **15**, 968–969.
 - 29) Yuki, N., Yoshino, H., Sato, S., Shinozawa, K., Miyatake, T. (1992): Severe acute axonal form of Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GD1a antibodies. *Muscle Nerve* **15**, 899–903.
 - 30) Yuki N, Sato S, Tsuji S, Ogawa, K., Miyatake, T. (1993): Human leukocyte antigens in Fisher's syndrome. *Ann. Neurol.* **33**, 655–657.
 - 31) Yuki, N., Sato, S., Tsuji, S., Ohsawa, T., Miyatake, T. (1993): Frequent presence of anti-GQ1b an-

- tibody in Fisher's syndrome. *Neurology* **43**, 414-417.
- 32) Yuki, N., Taki, T., Inagaki, F., Kasama, T., Takahashi, M., Saito, K., Handa, S., Miyatake, T. (1993): A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J. Exp. Med.* **178**, 1771-1775.
- 33) Yuki, N., Miyatake, T., Ohsawa, T. (1993): Beneficial effect of plasmapheresis on Fisher's syndrome. *Muscle Nerve* **16**, 1267-1268.
- 34) Yuki, N., Yamada, M., Sato, S., Ohama, E., Kawase, Y., Ikuta, F., Miyatake, T. (1993): Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* **16**, 642-647.
- 35) Yuki, N., Yoshino, H., Miyatake, T. (1993): Acute paralytic disease in Japan. *Lancet* **341**, 831.
- 36) Yuki, N. (1994): Pathogenesis of axonal Guillain-Barré syndrome: hypothesis. *Muscle Nerve* **17**, 680-682.
- 37) Yuki, N., Taki, T., Takahashi, M., Saito, K., Tai, T., Miyatake, T., Handa, S. (1994): Penner's serotype 4 of *Campylobacter jejuni* has a lipopolysaccharide that bears a GM1 ganglioside epitope as well as one that bears a GD1a epitope. *Infect. Immun.* **62**, 2101-2103.
- 38) Yuki, N., Taki, T., Takahashi, M., Saito, K., Yoshino, H., Tai, T., Handa, S., Miyatake, T. (1994): Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann. Neurol.* **36**, 791-793.
- 39) Yuki, N., Handa, S., Tai, T., Takahashi, M., Saito, K., Tsujino, Y., Taki, T. (1995): Ganglioside-like epitopes of lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* (PEN 19) in three isolates from patients with Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Sci.* **130**, 112-116.
- 40) Yuki, N., Ichihashi, Y., Taki, T. (1995): Subclass of IgG antibody to GM1 epitope-bearing lipopolysaccharide of *Campylobacter jejuni* in patients with Guillain-Barré syndrome. *J. Neuroimmunol.* **60**, 161-164.
- 41) Yuki, N., Ichikawa, H., Doi, A. (1995): Fisher syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis: human leukocyte antigen and the bacterial serotype. *J. Pediatr.* **126**, 55-57.