

Fig.1. Inhibition of IDDM onset by pACB-hsp immunization (imm., on week 5)

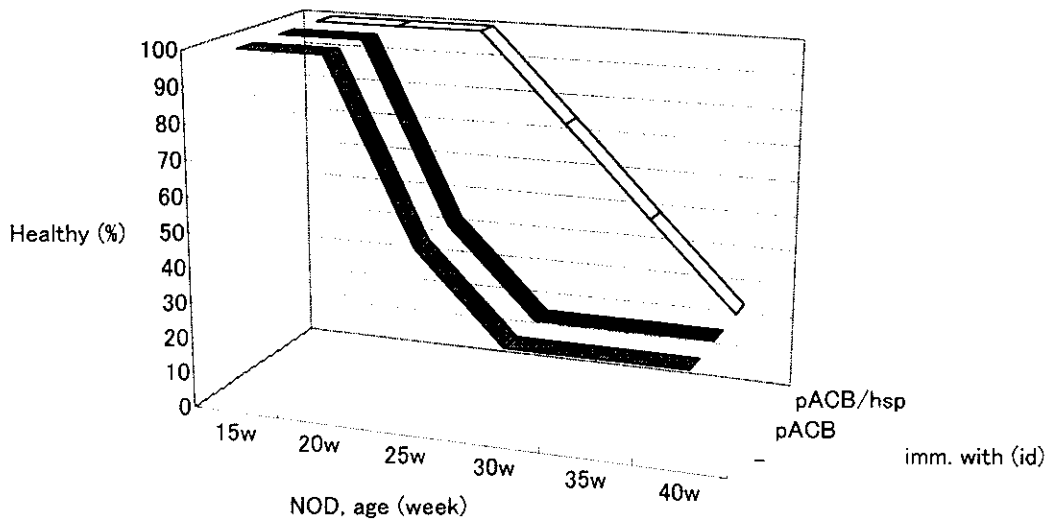


Fig.2. Inhibition of IDDM onset by pACB-hsp immunization (imm, on week 10)

## 15. ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立

分担研究者 結城 伸泰 (独協医科大学神経内科)

研究協力者 古賀 道明、小鷹 昌明、辰元 宗人、田川 由美、平田 幸一

### 【目的】

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、四肢筋力低下を急性発症する神経・筋疾患の中で最も頻度が高い病気である。Campylobacter jejuni 腸炎やウシ脳ガングリオシド注射がギラン・バレー症候群に先行することが知られている。われわれはこれまでに、C. jejuni 腸炎後ギラン・バレー症候群患者の急性期血清中に GM1 ガングリオシドに対する IgG 抗体が上昇することを見出し1)、さらに、C. jejuni のリポ多糖が GM1 様構造を有することを明らかにしてきた2)。

GBS の動物モデルとして、主に細胞性免疫が発症に関与する experimental allergic neuritis (EAN) がしばしば用いられてきた。しかし、液性因子がエフェクター分子として重要である GBS のモデルとして EAN は不適當であった。Kusunoki ら3) は、Japanese white rabbit に GD1b ガングリオシドを免疫することで、血中抗 GD1b 抗体を伴った急性感覚失調性ニューロパチーを発症させることに成功した。しかし、運動神経障害優位の GBS に関しては自己抗体を伴うモデル動物は現在に至るまで作成されていない。本研究では、GM1 を含むウシ脳ガングリオシドや、GM1 様構造を有する C. jejuni リポ多糖を免疫して、ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立を試みた。

### 【方法】

(1) Japanese white rabbit 24 羽を 6 群に分けて、3 週毎に 1 回免疫を繰り返した。

第 1 群 (5 羽) : ウシ脳ガングリオシド 2.5 mg, keyhole limpet hemocyanine (KLH) 1 mg, Freund 完全アジュバント

(FCA) を皮下注射した。

第 2 群 (5 羽) : 第 1 群と同一の免疫原を腹

腔内注射した。

第 3 群 (5 羽) : ギラン・バレー症候群患者から分離した C. jejuni 株を用いてリポ多糖を抽出し、リポ多糖 2.5 mg, KLH 1 mg, FCA を皮下注射した。

第 4 群 (5 羽) : 第 3 群と同一の免疫原を腹腔内注射した。

第 5 群 (2 羽) : KLH 1 mg, FCA を皮下注射した。

第 6 群 (2 羽) : KLH 1 mg, FCA を腹腔内注射した。

(2) ELISA、薄層クロマトグラム免疫染色にて抗ガングリオシド抗体を測定した。

### 【結果】

第 1 群、第 2 群の 10 羽とも IgM 抗 GM1 抗体が誘導されたばかりでなく、IgG ヘクラススイッチした。初回免疫の 5 週後に第 2 群の 1 羽に運動マヒが生じ、初回免疫 11 週後までに第 1 群、第 2 群の全例で運動マヒを認めた。第 1 群の 1 羽では、運動マヒだけでなく、固有感覚障害による肢位異常がみられた。

第 3 群、第 4 群でも全例で IgG 抗 GM1 抗体の上昇を確認したが、初回免疫 10 週後の時点で、神経症状はみられていない。第 5 群、第 6 群では、抗 GM1 抗体の上昇や神経症状はみられていない。

### 【考察】

ウサギの末梢神経にギラン・バレー症候群と同様の病理組織学的所見が得られるか、重度の運動マヒを呈した 4 羽に関して検索中である。また、C. jejuni のリポ多糖の免疫では、IgG 抗 GM1 抗体の誘導はみられたものの、運動マヒを生じなかった。今後は、アジュバントや投与方法を変更し、C. jejuni リポ多糖の免疫によるギラン・

バレー症候群モデルの樹立を目指す必要がある。

今回作成を試みた動物モデルは、ギラン・バレー症候群で高頻度に見られる血中抗ガングリオシド抗体が上昇しているだけでなく、ギラン・バレー症候群の誘発原因であるガングリオシドを用いて作成しており、理想的な動物モデルと考えられる。これらがギラン・バレー症候群の動物モデルであることが確認されれば、ヒトでは行えない発症機序の検索や、新たな治療法の開発に取り組むことが可能となる。

#### 【まとめ】

GBS 患者から分離された *C. jejuni* 菌株を用いて抽出したリポ多糖や、ウシ脳ガングリオシドの主要成分である GM1 ガングリオシドをウサギに免疫することにより、GBS モデル動物の作成を試みた。GM1 で免疫したウサギ 10 羽すべてで運動マヒが生じ、血中抗 GM1 抗体 (IgG、IgM) が検出された。リポ多糖を免疫したウサギでも血中抗 GM1 抗体 (IgG、IgM) が検出されたが、運動マヒをきたしたウサギはなかった。GM1 の免疫にて運動マヒを生じたウサギが GBS の動物モデルであることが病理組織学的にも確認されれば、ヒトでは行えない発症機序の検索や、新たな治療法の開発に取り組むことが可能となる。

#### 【文献】

- 1) Yuki N et al: Neurology 40: 1900-1902, 1990
- 2) Yuki N et al: J Exp Med 178: 1771-1775, 1993
- 3) Kusunoki S et al: Ann Neurol 39: 424-431, 1996