

2001/01/533
厚生科学研究研究費補助金
脳科学研究事業

免疫性神経疾患の発症機構の解明と 治療法の開発に関する研究

(抗ガングリオンD抗体を伴う免疫性ニューロパチーの研究)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 楠 進

平成14(2002)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
免疫性神経疾患の発症機構の解明と治療法の開発に関する研究 1 (抗ガングリオシド抗体を伴う免疫性ニューロパチーの研究)	
	楠 進
II. 分担研究報告	
1. ギラン・バレー症候群患者血中抗IgG抗体の標的エピトープに関する研究 5	
	楠 進
2. 軸索型Guillain-Barre 症候群モデル動物に対する免疫グロブリン大量静注療法 8	
	結 城 伸 泰
3. Campylobacter jejuniリボ多糖感作によるギラン・バレー症候群疾患モデル 10	
	結 城 伸 泰
4. 運動神経特異的なGalNAc-GD1aに関する研究 12	
	吉 野 英
5. 人工呼吸器を要したGuillain-Barre症候群における臨床的特徴と 13 抗ガングリオシド抗体に関する解析	鎌 倉 忠 子
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 16	
IV. 研究成果の刊行物・別冊 23	

免疫性神経疾患の発症機構の解明と治療法の開発に関する研究
(抗ガングリオシド抗体を伴う免疫性ニューロパチーの研究)

主任研究者 楠 進 東京大学医学部附属病院神経内科講師

分担研究者

結城伸泰・獨協医科大学助教授
吉野英・国立精神神経センター国府台病院院長
鎌倉恵子・防衛医科大学校助教授

A. 研究目的

免疫性神経疾患、とくにギラン・バレー症候群(GBS)をはじめとする免疫性ニューロパチーでは、抗ガングリオシド抗体がしばしば血中に上昇し、診断マーカーとして、さらに病態に関わる可能性のある因子として注目されている。ガングリオシドには数多くの分子種があるが、とくにギラン・バレー症候群では症例ごとにさまざまなガングリオシドに対する抗体が上昇することが知られる。本研究では、この抗ガングリオシド抗体に焦点を当てて、それぞれの抗体の診断的意義、および病態に果たす役割を明らかにし、それらの知見に基づいて最適の治療法を開発することを目的としている。

楠班員は IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーにおいて、IgM 蛋白がガングリオシドとリン脂質からなるエピトープを認識する例が報告されていることから、GBS における血中抗体についても同様の検討を行うことを着想し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法で GBS 急性期血中抗体の GM1 ガングリオシドと phosphatidic acid (PA) からなるエピトープに対する抗体活性を測定した。

結城班員はウシ脳の粗ガングリオシドおよび GM1 ガングリオシドをウサギに免疫するこ

とにより、軸索障害型ギラン・バレー症候群の動物モデルの作成を報告していた。本年度はこのモデルに対する免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の有効性を検討した。また同班員は抗 GM1 IgG 抗体陽性の GBS の主たる先行感染因子である *Campylobacter jejuni* のリボ多糖によりウサギを感作して、軸索障害型運動ニューロパチーの作成を試みた。

抗 GalNAc-GD1a 抗体と純粋運動型 GBS との関連が報告されているが、吉野班員は抗 GalNAc-GD1a 抗体を用いてラットの神経組織を免疫染色し、GalNAc-GD1a の末梢神経における局在を検討した。

GBS では約 20~30%に人工呼吸器が必要であり、予後との関連でもそのような症例の解析が重要である。鎌倉班員は楠班員との共同研究により人工呼吸器を要した GBS の臨床的特徴および陽性となる抗ガングリオシド抗体の分析を行った。

B. 研究方法

東京大学神経内科に抗体検査依頼のあった 121 例の急性期 GBS 血清について、ELISA 法で抗体価を測定した。抗原として GM1 200ng、PA200ng、および GM1 と PA を 100ng ずつ混合させた抗原(GM1/PA)を用い、それぞれの抗原に対する抗体活性を比較検討した。

ウサギのオスにアジュバントとともに、ウシ脳粗ガングリオシド 2.5mg を抗原として感作し、発症したウサギを 2 群に分けてウサギ IgG または同容量の生理食塩水を 5 日間静脈注射し

た。また GBS 患者から分離された *C. jejuni* からリボ多糖を精製し、アジュバントとともにウサギを感作した。

ラットを麻酔下に還流固定し、凍結切片を作成して、GalNAc-GD1a に特異的に反応する抗体陽性の患者血清を用いて免疫染色し、GM1 に対するウサギ抗体を用いた結果と比較した。

1998年1月から2000年9月の間に東京大学神経内科に抗体測定を依頼された GBS 患者血清の、GM1, GM2, GM3, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b に対する抗体活性を ELISA で測定し、それらの症例を人工呼吸器を要した群とそうでない群に分けて、抗体の陽性頻度と臨床的特徴を解析した。

C. 研究結果と D. 考察

121 例の GBS 急性期血清のうち 32 例が抗 GM1 IgG 抗体陽性で、陽性血清全てが GM1 と phosphatidic acid (PA) を混合した抗原 (GM1/PA) に対しても反応し、抗 GM1/PA 活性は抗 GM1 活性より有意に高かった。個別にみると、78% の例で抗 GM1/PA 活性が GM1 単独に対する抗体活性より高い値を示した。さらに抗 GM1 IgG 抗体陰性の 89 例のうち 12 例が抗 GM1/PA IgG 抗体陽性であった。GBS 血中の抗体には GM1 と PA による複合エпитープを認識するものが多いことが明らかになった。ガングリオシドは細胞膜上でリン脂質と共存しており、ガングリオシドとリン脂質からなるエпитープを認識する抗体はガングリオシド単独に対する抗体よりも強い結合性をもつ可能性がある。

粗ガングリオシドを抗原として作成した軸索型 GBS の動物モデルに対する IVIg 法の効果をもとと、臨床スコアが 4 点以下に回復する時間と実動終了時に 3 点以下に回復した動物の割合は、IVIg 群が生理食塩液投与群よりも有意に優れていた。ヒトの軸索型 GBS と同様にモデル動物でも IVIg の有効性が示された。このモデル動物を用いて IVIg の作用部位や作用順序

が明らかになることが期待される。また GBS 患者から得られた *C. jejuni* のリボ多糖でウサギを感作することにより、抗 GM1 抗体上昇を伴った運動麻痺が生じ、病理学的に軸索変性を示唆する所見が得られた。*C. jejuni* 感染後で抗 GM1 抗体上昇を伴う軸索型 GBS の機序として、分子相同性仮説が提唱されているが、それを支持する結果と考えられる。

還流固定したラット組織の抗 GalNAc-GD1a 抗体による免疫染色により、脊髄前角細胞および運動神経軸索の染色がみられた。一方抗 GM1 抗体は主としてミエリン外膜を染色した。この結果は抗 GalNAc-GD1a 抗体と純粋運動型 GBS との関連を支持するものと考えられた。

人工呼吸器を要する GBS では、呼吸器感染の先行が多く、脳神経障害を高率に伴っていた。抗ガングリオシド抗体の分析では、IgG 抗 GQ1b 抗体の出現が有意に高頻度であった。IgG 抗 GQ1b 抗体はマウス横隔膜の運動神経終末で伝導障害を生じることが報告されており、ヒトでも同部位に作用して呼吸筋麻痺をきたす可能性が考えられ今後の検討が必要である。

E. 結論

GBS 血中抗体は GM1 単独よりも GM1 とリン脂質からなるエпитープにより強く反応するものが多い。今後他のガングリオシドについても検討する必要がある。GBS の診断および病態解明には、ガングリオシドとリン脂質による複合エпитープに対する抗体活性の解析が重要である。

ヒト GBS と同様、ウサギ軸索型 GBS モデルでも IVIg が有効であった。今後このモデルを用いて IVIg の作用メカニズムの解析が期待される。*C. jejuni* のリボ多糖の感作により、抗 GM1 抗体上昇を伴う軸索型 GBS 動物モデルが作成されることから、分子相同性仮説が強く支持された。

GalNAc-GD1a の運動ニューロンにおける

局在が示され、抗 GalNAc-GD1a 抗体の純粋運動型 GBS 発症との関わりが支持された。

呼吸筋麻痺を伴う GBS の臨床的特徴が明らかになり、IgG 抗 GQ1b 抗体の呼吸筋麻痺との関連がはじめて示された。

F. 健康危険情報
特になし

ギラン・バレー症候群患者血中 IgG 抗体の標的エピトープに関する研究

主任研究者 楠 進 東京大学医学部附属病院神経内科講師

研究要旨

ギラン・バレー症候群(GBS)急性期血中には、抗ガングリオシド抗体の上昇が高頻度にみられ、GBSに特徴的な所見として注目されている。一方 IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーにおける IgM M 蛋白も、しばしば糖鎖に反応するが、その中にリン脂質とガングリオシドを混合した抗原に対する抗体活性を示す例の報告がある。そこで GBS における抗体にも同様の活性をもつものがあるかどうかを、GM1 と phosphatidic acid (PA) に焦点を当てて検討した。121 例の GBS 急性期血清のうち 32 例が抗 GM1 IgG 抗体陽性で、陽性血清全てが GM1 と phosphatidic acid(PA) を混合した抗原(GM1/PA)に対しても反応し、抗 GM1/PA 活性は抗 GM1 活性より有意に高かった。個別にみると、抗 GM1 活性が抗 GM1/PA 活性より高かったのは 7 例のみであり、残りの 25 例は抗 GM1/PA 活性がより高い値を示した。さらに抗 GM1 IgG 抗体陰性の 89 例のうち 12 例が抗 GM1/PA IgG 抗体陽性であった。PA のみに反応する抗体は全て陰性。また正常および疾患対照も全て陰性であった。GBS 血中の抗体には GM1 と PA による複合エピトープを認識するものが多いことが明らかになった。今後 GBS の診断および病態解明には、ガングリオシドとリン脂質による複合エピトープに対する抗体活性の解析が重要である。

A. 研究目的

ギラン・バレー症候群(GBS)急性期血中には、抗ガングリオシド抗体の上昇がしばしばみられ、診断のマーカーとして用いられるとともに、発症に関わる可能性のある因子として注目されている。その中で抗 GM1 IgG 抗体は陽性率の最も高いもののひとつとして知られており、pure motor variant あるいは軸索型との関連が報告されている。またウサギを GM1 で感作することにより、運動麻痺をきたす軸索障害性ニューロパチーが作成されることが報告され、同抗体の発症機序への関与も示唆されている。

一方 IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーにおける IgM M 蛋白は、しばしば糖鎖に反応することが知られ、MAG, SGPG や各種ガングリオシドが抗原となることが報告されている。それらの中で、リン脂質とガングリオシドを混合した抗原に対する抗体活性を示す例の報告がある(4)。その報告によると、リン脂質単独との反応は phosphatidic acid(PA)に弱い反応がみられるのみであった。またガングリオシドあるいは糖脂質単独に対する抗体活性も、弱いのみがみられるのみであった。しかし PA と混ぜたものを抗原と

して用いることにより、多くのガングリオシドに対して非常に強い反応性がみられるようになることがわかり、PA とガングリオシドで形成されるエピトープに強く反応する抗体であると考えられた。そこで GBS における抗ガングリオシド抗体についても同様の可能性を考え、GM1 と PA に対する IgG 抗体活性を検討した。

B. 研究方法

GBS 121 例の急性期血清について抗体活性を検討した。30 例の正常血清と 65 例の疾患対照(CIDP、多発性硬化症、膠原病、神経変性疾患など)についても同様に検討した。さらにウサギを GM1 で感作して得た抗 GM1 抗血清も検討の対象とした。

Microtiter plate の各 well に、GM1 200ng、PA 200ng、および GM1 と PA を 100ng ずつ混合させた抗原 (GM1/PA) を装着し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法(6)により抗体活性を測定した。GM1/PA では用いた GM1 は GM1 単独に比べて半分となっている。患者血清は 40 倍希釈で、ウサギ血清は 1600 倍希釈でそれぞれ反応させ、二次抗体としてベル

オキシダーゼ標識した抗ヒト IgG 抗体あるいは抗ウサギ IgG 抗体を用い、得られた O.D.値で抗体活性を表した。

C. 研究結果

121 例の GBS 急性期血清のうち 32 例が抗 GM1 IgG 抗体陽性であった。そしてそれらの全例が抗 GM1/PA IgG 抗体活性も陽性であった。それら 32 例の抗 GM1 IgG 抗体活性と抗 GM1/PA IgG 抗体活性を比較すると、抗 GM1/PA 活性が抗 GM1 活性に比して有意に高い値を示した。

個々の例についてみると、抗 GM1 活性が抗 GM1/PA 活性より高かったのは 32 例中 7 例のみであり (A 群)、25 例では抗 GM1/PA 活性が抗 GM1 活性よりも高値を示した (B 群)。さらに抗 GM1 IgG 抗体陰性例のうち 12 例でも、抗 GM1/PA IgG 抗体が陽性であった (C 群)。一方 PA のみに対する抗体活性のみられた例はなかった。また正常対照と疾患対照では抗 GM1 IgG 抗体、抗 GM1/PA IgG 抗体ともに全て陰性であった。

一方ウサギ抗 GM1 抗血清では、抗 GM1 IgG 抗体活性が抗 GM1/PA IgG 抗体活性より高値を示した。

D. 考察

抗 GM1 IgG 抗体陽性の GBS では、GM1 よりも GM1/PA により強い反応性を示す例が多いことが明らかになった。また抗 GM1 IgG 抗体陰性でありながら GM1/PA に反応性を示す例も認められた。今回の抗 GM1/PA 抗体の測定では、用いた GM1 は GM1 単独を抗原として測定する場合に用いる量の半分である。従って GM1 を特異的に認識する抗体の場合には、抗 GM1 活性が抗 GM1/PA 活性より高くなると考えられる。実際に GM1 を免疫することにより得られたウサギ抗体ではそのような結果となっている。

しかし GBS 血清についての今回の結果からは、GBS 急性期には、GM1 単独よりも GM1 と PA により形成されるエピトープを強く認識する抗体の上昇する例が多いことが示された。類似した事例としては、いわゆる抗カルジオリピン抗体があげられる。その場合には、抗体はリン脂質と共存する β 2-glycoprotein 1 を認識すると報告されている。GBS の場合の抗 GM1 抗体についてもリン脂質との複合エピトープを今後検討の対象にする必要があると考えられる。

今回の検討では PA に焦点を当てたが、他の種類のリン脂質にも同様の効果が見られるものがある。細胞膜上ではガングリオシドはリン脂質と共存していることから、ガングリオシドとリン脂質により形成されるエピトープを認識する抗体は、ガングリオシドのみを認識する抗体と比べて生体内でより強い結合性をもつ可能性があり、今後の検討が必要である。また抗 GM1 IgG 抗体以外の抗ガングリオシド抗体についても今回と同様の検討を行う必要がある。

ガングリオシドにリン脂質を加えた抗原を用いることにより、ガングリオシド単独を抗原とする場合よりも GBS 急性期血清の抗体陽性率が上昇する。したがって、この方法により抗体測定を行うことは、GBS 診断のための検査としても有用と考えられる。

E. 結論

GBS 血中抗体はガングリオシド単独よりもリン脂質を混和した抗原に対してより強い反応性を示すことが多く、またそのような抗原を用いることにより陽性率も上昇する。今後 GBS 血中抗体を検討する場合には、リン脂質とガングリオシドからなるエピトープに対する抗体活性についても対象とする必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I, Guillain-Barré syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol*, 113:260-267, 2001.
2. Miyazaki T, Kusunoki S, Kaida K, Shiina M, Kanazawa I. Guillain-Barré syndrome associated with IgG monospecific to ganglioside GD1b. *Neurology* 56:1227-1229, 2001.
3. Shiina M, Kusunoki S, Miyazaki T, Kanazawa I. Variability in immunohistochemistries of IgM M-proteins binding to sulfated glucuronyl paragloboside. *J Neuroimmunol* 116:206-212, 2001.
4. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I,

- Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 57:736-738, 2001.
5. Mizutani K, Oka N, Kusunoki S, Kaji R, Mezaki T, Akiguchi I, Shibasaki H. Sensorimotor demyelinating neuropathy with IgM antibody against gangliosides GD1a, GT1b and GM3. *J Neurol Sci* 188:9-11, 2001.
 6. Suzuki M, Suetake K, Kasama T, Ariga T, Shiina M, Kusunoki S, Yu RK. Characterization of a phospholipid antigen reacting with serum antibody in patients with peripheral neuropathies and paraproteinemia. *J Neurochem* 79:970-975, 2001.
2. 学会発表
1. Kusunoki S, Miyazaki T, Murayama S, Kanazawa I. Anti-GD1b antibodies in autoimmune neuropathies. XVII World Congress of Neurology, June 17-22, 2001, London UK (*J Neurol Sci* 187 Suppl: S332, 2001)
 2. Shiina M, Kusunoki S, Miyazaki T, Kanazawa I. Serum antibodies against sulfated glucuronyl glycolipids in Guillain-Barré syndrome. XVII World Congress of Neurology, June 17-22, 2001, London UK (*J Neurol Sci* 187 Suppl: S487, 2001)
 3. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Absorption of anti-galactocerebroside antibodies in sera from patients with Guillain-Barré syndrome by *Mycoplasma pneumoniae*. Peripheral Nerve Society 2001 Meeting, September 8-12, 2001, Tyrol Austria (*J Periph Nerv Sys* 6: 155, 2001)
 4. Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I. Localization of a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a, in human peripheral nervous tissue. Peripheral Nerve Society 2001 Meeting, September 8-12, 2001, Tyrol Austria (*J Periph Nerv Sys* 6: 149, 2001)
 5. 楠 進, 森田大晃, 大南伸也, 金澤一郎, キラン・バレー症候群におけるGM1とリン脂質からなるエピトープに対する血中抗体. 第43回日本神経学会総会(2002年5月, 札幌)にて発表予定.
11. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

軸索型 Guillain-Barré 症候群モデル動物に対する免疫グロブリン大量静注療法

分担 研究者 結城 伸泰 獨協医科大学内科学(神経) 助教授

軸索型 Guillain-Barré 症候群モデル動物を用いて、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)がこのモデル動物でも有効であるかを検討した。結果は、IVIg 群と生食治療群の間で、生存率に有意差を認めなかった。しかし、経過に伴い臨床スコアが 4 点以下に回復する時間と実験終了時に 3 点以下に回復したモデル動物の割合は IVIg 群が有意に優っていた、ヒトでの IVIg 同様、モデル動物においても病気からの回復速度を促進する効果を示された。このモデル動物を用いた IVIg の作用部位および作用機序の解明とそれに基づいた新薬の開発が期待される。

A. 研究目的

オランダのグループと 11 カ国 38 施設が参加して行われた大規模無作為比較試験より

Guillain-Barré 症候群(GBS)では、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の有効性が確立している。しかし、その作用部位や作用機序については解明されていない。最近、われわれは軸索型 GBS モデル動物の樹立に成功した。このモデル動物を用いて、①IVIg の作用部位および作用機序を解明すること、②それに基づいた新薬を開発すること、を母来の目標としている。その基礎実験として、ヒト同様に軸索型 GBS モデル動物でも IVIg が有効であるかを検討した。

B. 研究方法

疾患モデルの作製: Japanese white rabbit (体重 2.0 ~2.5 kg) のオス 37 羽を使用した。ウシ脳gangliotoxin: 2.5 mg とともに *Kayhole limpet haemocyanin* (Sigma, St. Louis, MO, USA) 2 mg と Freund 完全アジュバンドを 3 週毎に皮下注射した。発症するまで最多 8 回まで感作を続けた。

新薬と治療方法: 乱数表を用いて発症したウサギを 2 群に無作為割り付けした。ウサギ IgG 免疫グロブリン (Serologicals Proteins, Kankakee, IL, USA) 400mg/kg/日 × 5 日間または同容量の生食 (100mg/kg/日) を 5 日間静脈注射した。

評価方法: Gabriel らの論文を参考に臨床スケール (合計 13 点) を作成した。合計 4 点以上を発症と定義した。経過中の死亡は 13 点とし、観察終了まで持続するものとした。発症時より 2 人の担当者が毎日臨床評価を行った。担当者は治療薬を知らされなかった。治療開始(発症)から 60 日の経過観察期間を経て実験を終了した。実験終了後、ウサギに苦痛を与えないよう pentobarbital sodium を投与し、神経標本採取のため 3%グルタールアルデヒド-1%パラホルムアルデヒドで遺流固定した。

評価項目: 生存率、治療による臨床スコアの変動量、スコアが 3 点以下に回復する期間と 60 日後に 3 点以下に回復するモデル動物の割合を評価項目とした。

統計処理: 統計解析には 5 日毎の臨床スコアを用いた。免疫回数と発症までの日数、発症時の体重と臨床スコアの比較には Mann-Whitney U test (両側)を用いた。生存率と臨床スコアが 3 点以下に回復する時間は Kaplan-Meier 法と logrank test で比較した。IVIg と生食治療による臨床スコアの変動量の差は area under curve 法と t 検定(両側)で比較し、臨床スコアが 3 点以下に回復した割合の差は Fisher's exact test で比較した。p 値が 0.05 未満を有意差ありと定義した。

(倫理面への配慮)

この研究において実施された動物実験の内容は、動物の愛護及び管理に関する法律(第221号)、実験動物の飼育及び管理等に関する法律(第6号)、および獨協医科大学動物実験方針に基づいており、獨協医科大学動物実験委員会により承認されたものである(承認番号00-065号)。

C. 結果

解析対象群:37羽に感染し、30羽(81%)が発症した、無作為割り付けされたIVIg群15羽と生食治療群15羽を解析対象群とした。2群間の免疫回数や発症までの日数、発症時の体重と臨床スコアに有意差はなかった。

解析:IVIg群と生食治療群間で生存率に差はなかった。また、両治療による臨床スコアの変動量にも統計学的有意差を認めなかった。一方、経過とともに臨床スコアが3点以下に回復する時間に差はなかったが($p=0.08$)、4点以下に回復する時間はIVIg群で短く($p=0.03$)、3点以下への回復率もIVIg群が有意に高かった($p=0.03$)。

D. 考察

Experimental allergic neuritis (EAN)は視髄型GBSと類似している。Lewis ratにP2蛋白を感染して作製したEANに対してIVIgが行われたが、その効果について意見が分かれている。一方、軸索型GBSモデル動物ではIVIgの効果判定はまだ行われていなかった。

今回の検討で、発症後臨床スコアが4点以下に回復する時間と3点以下への回復率は生食治療群に比べてIVIg群が優っていた。すなわち、ヒト同様に、軸索型GBSモデル動物でもIVIgは病気からの回復を促進する効果があることが示された。

今後、免疫グロブリンのFab部位またはFc部位のどちらに治療効果を有するか検討したい。予想どおりFc部位に効果があれば、さらにその部位を細分化して検討することで、どのアミノ酸配列に効果があるかが特定できる。このモデル動物を用い、将来、血

液製剤によるウイルス感染症の心配がない、新薬の開発につながるかと願っている。

E. 結論

軸索型GBSモデル動物に対するIVIgの有効性に関する検討を行い、病気からの回復速度を促進するというヒトの大規模無作為化比較試験と同様の結果が得られた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

論文準備中

2. 学会発表

Nishimoto Y, Yuji N, Koga M, Hirata K: Intravenous immunoglobulin ameliorates a disease model of axonal Guillain-Barré syndrome. Twelfth Meeting of the European Neurological Society; 2002 June 22-26; Berlin, Germany. (発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生科学研究費補助金（厚生労働省特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 結城伸泰 獨協医科大学内科学（神経）助教授

Campylobacter jejuni リボ多糖感受性によるギラン・バレー症候群疾患モデル

研究要旨

目的:ギラン・バレー症候群における分子相同性仮説を立証する。対象と方法:*Campylobacter jejuni* (CF 90-26) からリボ多糖を精製した。ウサギ 23 羽に *C. jejuni* リボ多糖を 2.5 mg (n=15) もしくは 10 mg (n=8) とアジュバントを 3 週毎に皮下注射した。結果:IgG 抗 GM1 抗体産生が誘導された。リボ多糖 を 2.5 mg ずつ感受した群では 3 羽 (20%) に、10 mg ずつ感受した群では全例に運動麻痺が生じた。脊髄前根の軸索に IgG が沈着していた。坐骨神経に Waller 様の変性像がみられた。脱髄像やリンパ球の浸潤はみられなかった。これに対して、アジュバント対照群や *E. coli* K12、*Salmonella minnesota* R595 のリボ多糖を感受したウサギでは、抗 GM1 抗体の誘導や運動麻痺はみられず、病理組織学的にも異常なかった。結論:*C. jejuni* のリボ多糖を感受して、軸索型ギラン・バレー症候群の疾患モデルを樹立できた。

A. 研究目的

自己免疫疾患の発症機構は未だ明らかになっていない。多くの仮説が提示されているが、その中でも「微生物と宿主との分子相同性が存在し、それが引き金となり自己免疫応答が誘導され、発症に至る」分子相同性仮説は魅力的である。たしかに、数多くの研究により微生物と宿主との間に分子相同性が存在することが示されている。しかしながら、ほとんどの自己免疫疾患では微生物感染との疫学的な関係は明らかになっていない。例えば、多発性硬化症では *Chlamydia pneumoniae* を含めた多くの感染因子との関係が取り沙汰されてきたが、疫学的には確立されていない。また、実際の患者で相同性を有する分子に反応する自己抗体や自己反応性 T 細胞が誘導されている証拠も、ほとんどの疾患では見つかからない。こうしたことから、分子相同性仮説に疑問をもつ免疫学者も少なくない。

しかしながら、ギラン・バレー症候群では *C.*

jejuni との疫学的な関係が確立している。また、われわれの一連の研究により、*Campylobacter jejuni* 菌体成分がヒト末梢神経 GM1 ガングリオシドと相同性を有することが明らかにされているばかりでなく、GM1 に反応する IgG クラスの自己抗体が急性期の患者血中に見出されている。患者から実際に分離された *C. jejuni* から精製した GM1 様リボ多糖 (LPS) を動物に感受して疾患モデルが作成されれば、自己免疫疾患発症における分子相同性仮説が正しいことを示す、最初の証左になる。

B. 研究方法 と C. 研究結果

ギラン・バレー症候群患者から分離された *C. jejuni* (CF 90-26) から LPS を精製した。Japanese white rabbit 23 羽に *keyhole limpet hemocyanin* 1 mg、 Freund 完全アジュバントと *C. jejuni* LPS を 2.5 mg (n=15) もしくは 10 mg (n=8) を 3 週に 1 回皮下に感受を繰り返した。IgM 抗 GM1 抗体産生

が誘導されたばかりでなく、IgG ヘクラススイ
ッチした。LPS を 2.5 mg ずつ感作した群では 3
羽 (20%) に、10 mg ずつ感作した群では全例に
運動麻痺が生じた。脊髄前根の軸索周囲に IgG
が沈着していた。坐骨神経にワーラー様の変性像
がみられた。脱髄像やリンパ球の浸潤はみられな
かった。

これに対して、アジュバント対照群 10 羽では、
抗 GM1 抗体も誘導されず、1 羽も発症しなかつ
た。病理組織学的にも明らかな変化はみられなかつ
た。*E. coli* K12、*Salmonella minnesota* R595 の
LPS を感作したウサギでも抗 GM1 抗体は誘導さ
れず、運動麻痺を呈さず、病理組織学的にも異常
はみられなかった。

(倫理面への配慮)

ペントバルビタール 60-230 mg/kg を腹くう内
投与し、十分に麻酔をかけて解剖した。

D. 考察

C. jejuni LPS を感作して発症したウサギの末梢神経
病変は脱髄ではなく軸索変性を主体とし、*C. jejuni*

腸炎後ギラン・バレー症候群前例と同様の所見を
呈した。発症率は感作 LPS の量に依存した。

E. 結論

本疾患モデルは、分子相同性仮説を支持する直接
的な証拠のひとつとなるであろう。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表 (論文準備中)

2. 学会発表

結城伸泰、古賀道明、薄敏一郎、西本幸弘、平山
幸一。

Campylobacter jejuni リボ多糖感作による軸索型

Guillain-Barré 症候群モデル動物の樹立、

2002 年 5 月、札幌で開催される日本神経学会で発表
予定 (抄録提出済み)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: なし

2. 実用新案登録: なし

3. その他: なし

研究要旨 純粋運動神経麻痺を呈するギランバレー症候群や運動性ニューロパチーの病態を解明するために、運動神経に特異的なガングリオシドの分布を研究した。灌流固定したラット脊髄、前根を用いて GalNAc-GD1a 抗体を反応させたところ、脊髄前角細胞および運動神経軸索に抗体は反応した。一方 GM1 抗体は主としてミエリン外膜に反応し、軸索に対する染色性は乏しかった。これらの所見は、GalNAc-GD1a 抗体を伴うギランバレー症候群は純粋型運動神経麻痺を呈することと関連があると考えられた。

A. 研究目的

N-acetylgalactosaminyl GD1a (GalNAc-GD1a) に対する抗体を有する GBS は、脳神経麻痺を伴うことが少なく、感覚障害はないかあってもわずかであること、四肢遠位筋の障害が優位であることが知られている¹⁾。今まで我々は、GalNAc-GD1a は単離したウシ脊髄運動ニューロンに豊富に認められること、ウシの前根には GalNAc-GD1a が検出されるが後根には検出されないことを報告した。またヒト神経組織においても GalNAc-GD1a 抗体により脊髄前角の大型のニューロン、前根の軸索が染色されたこと、ヒト前根のガングリオシドには GalNAc-GD1a が検出されたが後根にはわずかにしか検出されなかったことを報告した。さらに GalNAc-GD1a の感作により抗体価の上昇に伴い一過性の麻痺を生じた家兎がみられ、GalNAc-GD1a 抗体が運動麻痺に関わっていることが示唆された。

今回さらに詳細に GalNAc-GD1a の神経組織における分布を調べるために、ラット神経組織における分布を検査し、GM1 抗体による反応性と比較した。

B. 研究方法

ウイスターラットを麻酔科に 4%パラホルムアルデヒドで灌流固定し脊髄、神経根を液体窒素で凍結した。10 μ m の凍結横断切片を作成し、PBS で洗浄し 5 分間アブソートで固定した。10%ヤギ血清でインキュベートしブロッキングを行った後、GalNAc-GD1a に特異的に反応する抗体陽性の患者血清を用い 4℃で 2 晩反応させた。二次抗体は FITC ラベルヤギ抗ヒト IgG あるいは TRITC (tetramethylrhodamine isothiocyanate) ラベルヤギ抗家兎 IgG を用いた。神経根においては IgM 抗 GM1 抗体 (生化学工業) 及び FITC ラベル抗マウス IgM を用いて二重染色を行った。

C. 研究結果

GalNAc-GD1a 抗体により脊髄においては前角の大型ニューロンの胞体が染色された。末梢神経組織においては前根の軸索が特異的に染色されたが、ミエリンは染色されなかった。後根では少数の神経線維に軸索の染色がみられたが、前根に比べるとわずかであった。またミエリンには染色されなかった。一方 GM1 抗体はミエリンを染色し、とりわけ paranode に強い反応が認められた。

D. 考察

GalNAc-GD1a 抗体を伴う GBS には純粋運動麻痺を

呈する症例が多いが、重症度は多様であり、強い歩行障害の後遺症を残す症例があれば、急速に回復する症例もある。両者とも発病早期から CMAP が著しく低下すると報告されている²⁾。

今回のわれわれのラット神経組織を用いた研究から、ウシ、ヒト同様 GalNAc-GD1a 抗体は脊髄運動ニューロン、運動神経軸索に特異的に染色し、感覚神経、ミエリンは染色しないことが確かめられた。GalNAc-GD1a 抗体が反応するエポトープの分布が運動ニューロンと運動神経軸索に特異的であることは、GM1 抗体が反応するエポトープの分布が paranode を中心としていたことと大きく異なっており、興味深いことと考えられる。すなわち、GalNAc-GD1a 抗体同様、GM1 抗体を伴う GBS においても臨床的には Acute axonal neuropathy を呈する症例が多いことから、これら 2 つの抗体が同じ機序で軸索障害をきたすのか、異なる機序を有するのか、今後さらに研究が必要である。

E. 結論

GalNAc-GD1a 抗体は運動神経軸索を特異的に染色した。一方 GM1 抗体はミエリン外膜を主として染色した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 1) 大嶋康志、三ツ井貴夫、吉野英ら。血中抗 GT1a 抗体が陽性であった cervical myeloradiculopathy の 1 例。臨床神経学 2001;41:184-186。
- 2) Harukawa H, Utsumi H, Asano A, Yoshino H. Anti-LM1 antibodies in the sera of patients with Guillain-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome, and motor neuron disease J Peripheral Nervous System. 2002;7:54-8.
- 3) Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N: Anti-GT1a IgG antibody in Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry (in press)

H. H. 知的財産権の出願・登録状況

特許願 (平成 14 年 1 月 31 日申請)

発明者: 吉野 英

特許出願人: 三菱ウエルファーマ株式会社、国立精神・神経センター総長

発明の名称: 神経変性疾患の子防又は治療薬

人工呼吸器を要したにおける Guillain-Barré 症候群における臨床的特徴と
抗ガングリオシド抗体に関する解析

分科研究者 鎌倉忠子 助産医科大 第三内科助教授

研究要旨 Guillain-Barré 症候群 (GBS) における呼吸筋麻痺に関連する因子を調べるため、人工呼吸器を要した GBS (GBS+AV 群) の臨床的特徴を解析し、抗ガングリオシド抗体の出現頻度を検討した。対象とした GBS 329 例のうち GBS+AV 群は 43 例 (13%) であった。人工呼吸器を要しなかった GBS 群から任意に抽出された 88 例と比較して、呼吸器感染の先行が多く、脳神経障害を高率に伴っていた。特に外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺が高頻度にみられたことが特徴的であった。抗ガングリオシド抗体の分析では、IgG 抗 GQ1b 抗体の出現が有意に高頻度であり、人工呼吸器装着と関連していた。IgG 抗 GQ1b 抗体はマウス横隔膜の運動神経終末で伝導障害を生じることが報告されており、同抗体はヒト横隔膜においても運動神経終末に作用し、呼吸筋麻痺をきたす可能性がある。

A. 研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は单相性の経過をとる予後良好な疾患と考えられているが、症例の 2~12% が死亡し、15~20% に永続的な後遺症を認め、20~30% に人工呼吸器が必要である。人工呼吸器を要する症例は回復が遅延し、機能予後も悪い傾向をもつことが知られており、このような症例を多面的に解析することは、適切な治療法の選択、重症例の機能予後改善、および重症例における病態解明という点において重要であると考えられる。一方、近年の研究から抗ガングリオシド抗体は GBS において症候を規定する因子として臨床的意義をもつことが知られている。そこで本研究において、GBS における呼吸筋麻痺および人工呼吸器装着に相関する因子を調べるため、人工呼吸器を要した GBS 例 (GBS+AV 群) の臨床的特徴を多数例を用いて解析し、さらに抗ガングリオシド抗体の出現頻度を検討した。

B. 研究方法

(1) 対象：1998 年 1 月から 2000 年 9 月の間に東京大学神経内科に抗体測定を依頼された GBS と診断された患者のうち、Asbury らの診断基準を満たす症例を対象とした。(2) 抗ガングリオシド抗体の測定：これらの症例の急性期血清において、ガングリオシド GM1, GM2, GM3, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b に対する抗体価を ELISA にて測定した。GBS+AV 群のうち、IgG 抗 GQ1b 抗体陽性例については IgG 抗 GT1a 抗体も測定した。(3) 臨床的特徴の解析：対象 GBS において、先行感染、ヒークまでの時間、脳神経障害、運動麻痺の分布、感覚障害、および電気生理所見等について、血清とともに送られてきた紹介状、入院要約をもとに解析した。重症度は Hughes の重症度分類を用いて評価した。電気生理所見を Hadden らの基準に従い、primary demyelinating, primary axonal, inexcitable, normal, equivocal に分類した。(4) 人工呼吸器を要しなかった GBS 例のなかから

任意に抽出された 88 例を GBS, AV 群に分類し, 対照(control)とした。抗ガングリオシド抗体の出現頻度, 臨床的特徴に関して GBS+AV 群と GBS, AV 群とを比較し, 統計学的解析を加えた。両側 P 値が 0.05 未満のとき有意差ありと判定した。

C. 研究結果

(1) 臨床的特徴: 対象例は 329 例であり, そのうち GBS+AV 群は 43 例(13%)であった。GBS+AV 群の平均年齢は 42 歳(95%信頼区間, 36-48 歳)で男性 26 例, 女性 17 例であった。GBS, AV 群では平均年齢は 42 歳(95%信頼区間, 38-45 歳)で男性 58 例, 女性 30 例であった。年齢, 男女比とも GBS+AV 群と GBS-AV 群間で有意差を認めなかった。GBS-AV 群のヒク時の平均 Hughes grade は 3.2 ± 0.9 (mean \pm SD, n = 79)であった。表 1 に各群の臨床的特徴を示す。先行感染は呼吸器感染(60%)が多く消化器感染(14%)は少ない傾向であったが GBS-AV 群と比較して有意差を認めなかった。脳神経障害は GBS+AV 群に有意に高頻度にみられ, 特に動眼, 滑車, 外転神経, 顔面神経, および舌咽, 迷走神経の障害が有意に多くみられた。GBS+AV 群で自律神経障害は少なかった。感覚障害, 発症からヒクまでの期間に両群で有意差を認めなかった。電気生理所見では, 情報のある 28 例を検査すると equivocal が 57%と多いことが目立っていた。(2) 抗ガングリオシド抗体: GBS+AV 群において, IgG 抗 GM1 (9.3%), GD1a (12%), GalNAc-GD1a (7.0%), GD1b (21%), GD3 (4.7%), GT1b (4.7%), GQ1b (26%)抗体を認めた。一方 GBS, AV 群においては, IgG 抗 GM1 (22%), GD1a (5.7%), GalNAc-GD1a (15%), GD1b (16%), GD3 (1.1%), GT1b (3.4%), GQ1b (9.1%)抗体を認めた。抗 GM2, GM3 抗体は両群で陰性だった。各抗ガングリオシド抗体の出現頻度を両群間で比較すると, IgG 抗 GQ1b 抗体が GBS+AV 群で有意に高頻度であった ($p = 0.03$)。IgM 抗ガングリオシド抗体

は IgG 抗ガングリオシド抗体より頻度は低く, 両群間に有意差を認めなかった。

(3) IgG 抗 GQ1b 抗体と呼吸筋麻痺との相関: 全対象例 329 例のなかで人工呼吸器を装着した症例は, IgG 抗 GQ1b 抗体陽性 39 例のうち 11 例(28%), IgG 抗 GQ1b 抗体陰性 290 例のうち 32 例(11%)であった。IgG 抗 GQ1b 抗体陽性群および陰性群間で人工呼吸器装着の頻度を比較すると, 陽性群で有意に高頻度であった ($p = 0.01$)。IgG 抗 GQ1b 抗体陽性で人工呼吸器を装着した 11 例のうち 9 例は IgG 抗 GT1a 抗体も陽性であった。

D. 考察

本研究の結果, GBS+AV 群では, 呼吸器感染の先行が多く, 脳神経障害を高率に伴い, 特に外眼筋麻痺, 顔面神経麻痺, 球麻痺が有意に高頻度にみられたことが特徴的であった。電気生理的に equivocal に分類された症例が多くみられたが, これは不完全なデクタをもつ症例が多かったためと考えられる。自律神経障害, 電気生理所見の結果については, 十分な情報を持つ症例が少なく, さらに症例を集めて検討する必要がある。

人工呼吸器を要する GBS の臨床的特徴の解析, 呼吸不全の予測因子に関しては最近欧米で報告されており, 急速な進行, 球麻痺症状, 顔面神経麻痺, 自律神経障害といった臨床的特徴がみられ, 特に予後不良例には電気生理学的に inexcitable を示す症例が多いことが知られている。本研究では, 臨床的には顔面神経麻痺, 球麻痺が多いことが欧米の報告に一致したが, 球麻痺は欧米の報告 (91%) ほど高頻度ではなく, 外眼筋麻痺の頻度が高いことが目立っていた。この理由は不明である。先行感染では呼吸器感染が多くみられたが, 呼吸器感染が経過中の呼吸機能の低下に関わっている可能性がある。しかし実際に呼吸器感染の蔓延がその後の人工呼吸器導入に関与していると考えられた症例は 1 例のみであった。

呼吸筋麻痺に関連する抗ガングリオンD抗体はこれまで報告されていない。今回の研究ではIgG抗GQ1b抗体が人工呼吸器装着との相関を示した。Ropperらは呼吸筋麻痺が、概して肩甲帯、頸部屈筋群の筋力低下と並行することを指摘しており、Lawnらの報告でも人工呼吸器を要するGBSに球麻痺、上肢の完全麻痺など咽頭、頸部、上腕型 GBS

(pharyngeal-cervical-brachial variant of GBS, PCB)様の特徴がみられている。IgG抗GQ1b、GT1a抗体はPCBで上昇していることや、GBSおよびその類縁疾患における急性球麻痺症状との関連も指摘されていることから、彼らの症例でも抗GQ1b、GT1a抗体が呼吸筋麻痺に関与していた可能性がある。IgG抗GQ1b抗体の病因的役割に関しては、ヒト動眼、滑車、外転神経における免疫組織化学的検討の結果から、Ranvier絞輪部、傍絞輪部における伝導障害により眼球運動麻痺をきたすことが推測されている。一方、マウス横隔膜の神経筋接合部を用いた実験系で、運動神経終末部における α -latrotoxin様作用により、神経終末においてアセチルコリン放出障害を生じ伝導障害をきたす可能性のほか、補体を介した構造破壊などが運動麻痺をきたす可能性が報告されている。ヒトとマウスの種の違いはあるが、運動神経終末部における上記のメカニズムが呼吸筋麻痺の発症に関与している可能性がある。ただIgG抗GQ1b抗体が高率に陽性となるFisher症候群では呼吸筋麻痺は少ないことから、抗GQ1b抗体のfine specificityの違いや、抗GQ1b抗体以外の因子に関しても検討する必要がある。

E. 結論

人工呼吸器を要したGBSでは呼吸器感染の先行が多く、外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺を高率に伴うことが特徴であった。IgG抗GQ1b抗体の出現が人工呼吸器装着と関連していた。

F. 健康危険情報 特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S Kusunoki, A Chiba, K Kon, et al. N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 35: 570-576, 1994.
- 2) K Kaida, S Kusunoki, K Kamakura, K Motoyoshi, and I Kanazawa. Guillain-Barré syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Brain* 123: 116-124, 2000.
- 3) K Kaida, S Kusunoki, K Kamakura, K Motoyoshi, and I Kanazawa. Guillain-Barré syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol* 113: 260-267, 2001.

2. 学会発表

- 1) 海田賢一, 楠 達, 神崎真美, 鎌倉恵子, 元吉和夫, 金澤一郎. 人工呼吸器を要した Guillain-Barré 症候群における臨床的解析. 第 43 回日本神経学会総会(札幌)にて発表予定.

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編纂者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
橋 進	Guillain-Barré 症候群	糸山泰人 小林祥泰 祖父江元	神経・筋疾患の 最新医療	先端医療技 術研究所	東京	2001	227-231
高田賢 ・ 橋 進	抗ガングリオシド抗体と末梢神 経障害—GBS における抗ガン グリオシド抗体と臨床的特徴の開 述—	田中正美 湯浅龍彦	別冊・医学のあ ゆみ 21 世紀の神経 免疫学—展望	医歯薬出版	東京	2001	129-132
橋 進	多発単神経炎、M 蛋白血症を伴 うニューロパチー	祖父江元	看護のための 最新医学講座 第 1 巻 脳・神経系疾患	中山書店	東京	2002	271-276

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kaida K, <u>Kusunoki S</u> , Kanakura K, Motoyoshi K, Kanazawa J	Guillain-Barré syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a	J Neuroimmunol	113	260-267	2001
Miyazaki T, <u>Kusunoki S</u> , Kaida K, Shiina M, Kanazawa J	Guillain-Barré syndrome associated with IgG monospecific to ganglioside GD1b	Neurology	56	1227-1229	2001
Shiina M, <u>Kusunoki S</u> , Miyazaki T, Kanazawa J	Variability in immunohistochemistries of IgM M-proteins binding to sulfated glucuronyl paragalactoside	J Neuroimmunol	116	206-212	2001
Yamaguchi M, Chiba A, Yanagawa T, Mato T, Hirai K, Inoue T, Oya Y, <u>Kusunoki S</u> , Ito K, Yamanoto K	Guillain-Barré syndrome following herpes zoster in a patient with systemic sclerosis	Modern Rheumatology	11	251-254	2001
<u>Kusunoki S</u> , Shiina M, Kanazawa J	Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry	Neurology	57	736-738	2001
Mizutani K, Oka N, <u>Kusunoki S</u> , Kaji R, Mezaki T, Akiyuchi I, Shibasaki H	Sensorimotor demyelinating neuropathy with IgM antibody against gangliosides GD1a, GT1b and GM3	J Neurol Sci	188	9-11	2001
Hagiwara H, Enomoto- Nakatani S, Sakai K, Ugawa Y, <u>Kusunoki S</u> , Kanazawa J	Stiff-person syndrome associated with invasive thymoma: a case report	J Neurol Sci	193	59-62	2001
Suzuki M, Suetake K, Kasama T, Ariga T, Shiina M, <u>Kusunoki S</u> , Yu RK	Characterization of a phospholipid antigen reacting with serum antibody in patients with peripheral neuropathies and paraproteinemia	J Neurochem	79	970-975	2001
田口 芳治 高橋修太郎 井上 博 橋 進	抗 GT1a 抗体価が高値で、脳神経麻痺を初発症状とした Miller Fisher 症候群の 1 例	脳と神経	53	275-278	2001
渡辺めぐみ 木下 郁夫 藤本 真澄 中根 俊成 本村 政勝 中村 龍史 橋 進 高橋 正樹 齋藤 香彦	Penner2 型 Campylobacter jejuni が分離された Guillain-Barré 症候群の 1 例	脳と神経	53	759-762	2001
伊藤さやか 廣瀬 幸清 空野 謙次 橋 進	球麻痺を伴い、血清中抗 GD1a 抗体と抗 GT1b 抗体の上昇を示した Guillain-Barré 症候群の 1 例	臨床神経学	41	202-205	2001

渡辺 春江 新藤 和哉 中村 由紀 水松 正明 塩澤 全司 橋 進	キャンヒロバクター感染後に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例 - 非発症例と の血清抗ガングリオシド抗体価の比較 -	臨床神経学				印刷中
三方 崇嗣 橋 進	RA における多発性神経障害と多発性単 神経障害	RA&セラピー	7	26-33	2001	
橋 進	自己免疫によるニューロパチー - 抗糖脂質抗体の意義 -	医学のあゆみ	198	389-393	2001	
海田 賢一 橋 進	Guillain-Barré 症候群および関連疾患 - 病態解明と治療法の進歩 -	脳の科学	23	647-654	2001	
橋 進	末梢神経障害の治療の進歩	神経治療学	18	361-363	2001	
海田 賢一 橋 進	Guillain-Barré 症候群と抗ガングリオシド 抗体 - 抗体の種類と臨床像 -	神経免疫学	9	219-224	2001	
橋 進	神経精神疾患治療の EBM - エビデンスに 基づく神経精神疾患の治療戦略 - キラン・ バレー症候群	脳の科学	24	79-84	2002	

【雑誌】

発著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Odaka M, <u>Yuki N</u> , Hirata K	Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	50-55	2001
<u>Yuki N</u> , Odaka M, Hirata K	Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features.	Ophthalmology	108	196-200	2001
Susuki K, <u>Yuki N</u> , Hirata K	Features of sensory ataxic neuropathy associated with anti-GD1b IgM antibody.	J Neuroimmunol	112	181-187	2001
Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, <u>Yuki N</u>	Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody.	Muscle Nerve	24	54-58	2001
Yamashita H, Koga M, Morimatsu M, <u>Yuki N</u>	Polyneuritis cranialis related to anti-GT1a IgG antibody.	J Neurol	248	65-66	2001
Susuki K, Johkura K, <u>Yuki N</u> , Hasegawa O, Kuroiwa Y	Rapid resolution of nerve conduction blocks after plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1b IgG antibody.	J Neurol	248	148-150	2001
Thomas C, <u>Yuki N</u> , Feril B	Influence of gangliosides or LPS-like gangliosides on the tumoricidal activity of adherent leukocytes.	C R Acad Sci III	324	115-122	2001
Kuwahara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, <u>Yuki N</u>	Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	560-562	2001
Susuki K, <u>Yuki N</u> , Hirata K	Fine specificity of anti-GQ1b IgG and clinical features.	J Neurol Sci	185	5-9	2001
Koga M, Ang CW, <u>Yuki N</u> , Jacobs BC, Herbrink P, van der Meché FGA, Hirata K, van Doorn PA	Comparative study of preceding <i>Campylobacter jejuni</i> infection in Guillain-Barré syndrome between Japan and The Netherlands.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	693-695	2001
Tagawa Y, <u>Yuki N</u> , Ohnishi A, Hirata K, Hosokawa S	Parameters for monitoring treatment effects in CIDP with anti-MAG/SGPG IgM antibody.	Muscle Nerve	24	701-704	2001
Koga M, <u>Yuki N</u> , Hirata K	Antecedent symptoms in Guillain-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups.	Acta Neurol Scand	103	278-287	2001
Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, <u>Yuki N</u> , Hattori T	Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome.	Neurology	56	1104-1106	2001
<u>Yuki N</u> , Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kanijo M, Hirata K	Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside.	Ann Neurol	49	712-720	2001
Koga M, Tatsumoto M, <u>Yuki N</u> , Hirata K	Range of cross reactivity of anti-GM1 IgG antibody in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	123-124	2001