

厚生労働科学研究研究費補助金
こころの健康科学研究事業

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

(抗ガングリオンド抗体を伴う免疫性ニューロパチーの研究)

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 楠 進

平成15年(2003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)	1
楠 進	

II. 分担研究報告

1. ガングリオシドとリン脂質の混合抗原に対する免疫性ニューロパチー患者 5 血中抗体の反応性および臨床的特徴との関連に関する検討	5
楠 進	
2. 軸索型 Guillain-Barré 症候群モデル動物：感作条件の検討 8	8
結 城 伸 泰	
3. 抗 GM ₁ 抗体を伴うマイコプラズマ感染後軸索型ギラン・バレー症候群 10	10
結 城 伸 泰	
4. 難治性神経疾患に対する治療法の研究 12	12
吉 野 英	
5. Guillain-Barré 症候群, Miller Fisher 症候群における血清抗 GD1b, GQ1b 抗体 13 の微細反応性に関する検討	13
鎌 倉 恵 子	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 15	15
------------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 23	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医長

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 Guillain-Barré 症候群(GBS)や Miller Fisher 症候群(MFS)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。本研究班では、この抗ガングリオシド抗体に焦点を当て、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。

楠班員は昨年度 GBS 血中の抗 GM1 抗体の活性が GM1 とリン脂質の一つである PA(ホスファチジン酸)の混合抗原に対してより強く反応することを報告した(1)。今回は GBS と MFS における抗ガングリオシド抗体の反応性に及ぼす様々なリン脂質の効果、およびその反応性と臨床的特徴の関連を検討した。

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。本年度はウ

シ脳ガングリオシドによるこの動物モデルの感作条件について検討を加えた。またマイコプラズマ感染後の軸索型 GBS 例について、血清学的検討を詳細に加えた。

吉野班員は酸化ストレスを引き起こす過酸化物質を取り除くフリーラジカル・スカベンジャーの難治性神経疾患に対する臨床応用について検討した。

鎌倉班員は血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇していた GBS 8 例, Miller Fisher 症候群(MFS) 3 例について、抗体の微細反応性を検討し、臨床的特徴との相関を検討した。

B. 研究方法

東京大学神経内科に抗体検査依頼のあった抗 GM1 抗体陽性の GBS と抗 GQ1b 抗体陽性の MFS の急性期血清を対象とした。GBS 例では GM1 抗原に、MFS 例では GQ1b 抗原に、様々なリン脂質を各々加えた抗原を用いて抗体活性を ELISA 法で分析した。

一方抗 GQ1b IgG 抗体陽性の MFS の血清について、GQ1b 単独および GQ1b と PA の混合抗原に対する IgG 抗体活性を測定し、得られた O.D.値が GQ1b のみを抗原とした方が、GQ1b と PA の混合抗原(GQ1b+PA)を抗原とした場合より高いものを A 群、低いものを B 群とした。この 2 群間における臨床的特徴を検討した。

ウシ脳ガングリオシド (BBG) 5.0 mg を背部の皮下に注射した。①従来の方法で JW オスに *keyhole limpet hemocyanin* (KLH)、CFA と

ともに感作した群、②初回のみ CFA を用い 2 回目以降は不完全 Freund アジュバント (IFA) を用いた群、③キャリア蛋白として KLH に代わりメチル化ウシ血清アルブミン (mBSA) を用いた群、④JW ではなく NZW を用いた群、⑤JW のオスではなくメスを用了群を、各々 3 羽ずつ行った。またマイコプラズマ肺炎後の軸索型 GBS 患者血清について、ELISA および TLC 免疫染色などにより抗体活性を検討した。

種々の神経疾患の髄液中の、酸化ストレスのマーカーと考えられている 3-Nitrotyrosine (3NT) を競合的 EIA 法により測定した。また急性期脳梗塞に承認されているフリーラジカル・スカベンジャーを、3NT が上昇する疾患である筋萎縮性側索硬化症患者に投与し、3NT 値に対する変化を検討し、臨床効果に対する有用性も検討した。

GBS 626 例と MFS 262 例の血清抗ガングリオシド抗体と臨床症状を検討した。抗 GD1b 抗体と抗 GQ1b 抗体が同時に上昇していた症例の血清に関しては、GD1b および GQ1b を抗原として吸収試験を行ない、ELISA にて OD 値を評価した。

C. 研究結果と D. 考察

抗 GM1 抗体は PA, PI, PS, LPE, PE, LPC, CL のリン脂質を加えた時に各々 70% 以上の症例で抗体活性が増強した。抗 GQ1b 抗体では PA を加えて抗体価が増強する例が 56.3% であったが、その他のリン脂質では増強効果は目立たなかった。一方 SM を加えた場合ほぼ全例で抗体価の低下がみられた。リン脂質によって抗体活性への影響が異なり、また抗ガングリオシド抗体の種類によって影響のされ方が異なるという結果が得られた。脂質二重層である生体膜におけるリン脂質の分布は、外膜に SM, PC が多く存在し、PA, PI, PS, PE は内膜に多く存在している。外膜に分布するリン脂質である SM, PC を加えた混合抗原に対しては抗ガン

グリオシド抗体の活性は低下し、内膜に分布するリン脂質を加えた混合抗原に対しては抗体活性が増強する傾向がみられた。また細菌の細胞膜に存在するリン脂質として上記 9 種類のリン脂質の中では、PE, CL, PA, PS などがあげられる。これらのリン脂質を加えた混合抗原に対しては抗体活性が増強する傾向があると考えられた。細菌のもつガングリオシド様糖鎖構造はリン脂質の共存する状態で免疫系に認識されている可能性があると思われる。ガングリオシドは広範に分布しているが、細胞外膜の SM の存在により患者血中の抗ガングリオシド抗体の作用は高濃度にガングリオシドが局在する部位に限られる可能性があると思われる。

抗 GQ1b IgG 抗体の GQ1b 単独および GQ1b + PA に対する反応性と臨床的特徴の関連についての検討では、A 群において有意に球麻痺の出現が多いという結果が得られた ($p < 0.02$)。MFS における球麻痺合併の有無に抗体の fine specificity が関連することを示唆するものと考えられた。

ウサギモデルでは、2 回目感作以降に IFA を用いた群でも全例が発症した。キャリア蛋白に mBSA を用いた場合は 1 羽のみ、NZW では 2 羽が発症した。これらは、従来の方法に比べ、発症までに時間がかかり、症状も軽い傾向であった。今回の検討では JW の性別は特に関係なかった。明らかな麻痺を呈さなかった NZW の 1 羽と mBSA を用いた 2 羽とも、血漿 IgG 抗 GM1 抗体高値、軸索変性所見を認めた。以上より NZW や 2 回目感作以降 IFA を用いても、本モデルの追試が可能であることがわかった。

マイコプラズマ肺炎後の軸索型 GBS 急性期血清中には、GM1 と Gal-C に対する IgM、IgG 抗体を検出した。吸収試験の結果、抗 GM1 抗体は IgM、IgG クラスとも GalC により吸収され、逆に抗 GalC 抗体は IgM、IgG

とも GM1 により吸収された。マイコプラズマ菌体成分中に、コレラ毒素に結合するバンドを認めた。本症例では、GM1 エピトープを持つマイコプラズマに感染後、抗 GM1 抗体が産生され、軸索型 GBS を発症したものと考えられた。

軸索型ギランバレー症候群や難治性 CIDP および ALS はじめとした神経難病において髄液中 3NT は上昇がみられた。エダラボン 14 日間投与により、ALS 患者髄液中 3NT 値は有意に低下した。また主要評価項目である ALS 伸展度を評価する ALSFRS(ALS functional rating scale)において、多くの患者は進行したが、一部に進行を抑制したと思われる患者群がみられた。

血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇していたのは GBS 14 例、MFS 8 例であった。このうち臨床情報のある GBS 8 例と MFS 3 例を検討した。吸収試験の結果、全 11 例のうち 10 例で同一抗体が GQ1b, GD1b の両方を認識していた。また全例で抗 GT1a 抗体活性を認め、抗 GT1b, GD3 抗体陽性例は 1 例のみであった。臨床的には 90% に眼筋麻痺、60% に球麻痺、90% に失調症状、75% に感覚障害、73% に四肢の筋力低下を認めた。本研究の結果から、GD1b の 2 位のジシアロシル基を含むエピトープは GT1b, GD3 のそれとは立体構造的に異なると考えられる。GQ1b に加えて GD1b を同時に認識する抗体は眼筋麻痺、失調、球麻痺以外に筋

力低下や感覚障害の発症に関与することが示唆された。

E. 結論

GBS にみられる抗ガングリオシド抗体の反応性は共存するリン脂質により影響される。抗ガングリオシド抗体の病理学的作用を考える上で膜上に共存するリン脂質の影響を考慮する必要がある。抗糖脂質抗体の fine specificity と臨床症状との関連は、診断・発症機序の解明に有用であり、今後も詳細な検討が必要と考えた。

軸索型 GBS 動物モデルは動物として NZW を用いても、また二回目以降に IFA を用いても作成可能である。GM1 エピトープをもつマイコプラズマ肺炎感染後には抗 GM1 抗体上昇を伴う軸索型 GBS が発症する場合がある。

軸索型 GBS などの神経難病において髄液中 3 NT の上昇がみられる。

血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇する例では、同一の抗体が両抗体活性をもつ場合が多く、筋力低下や感覚障害に関連する可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

ガングリオシドとリン脂質の混合抗原に対する免疫性ニューロパチー患者血中
抗体の反応性および臨床的特徴との関連に関する検討

主任研究者 楠 進 東京大学医学部神経内科講師

研究要旨

Guillain-Barré 症候群の患者血清抗 GM1 IgG 抗体および Miller Fisher 症候群の抗 GQ1b IgG 抗体の反応性に及ぼす様々なリン脂質の効果を検討した。抗 GM1 IgG 抗体については GM1 に PA, PI, PS, LPE, PE, LPC, CL を加えた混合抗原にたいして抗体活性が増強した。一方、抗 GQ1b IgG 抗体は PA を加えた時に抗体活性が増強する例が約半数にみられたが、その他のリン脂質には増強効果はみられなかった。いずれの抗体でも SM を加えた時には抗体活性は低下した。抗 GQ1b IgG 抗体陽性の Miller Fisher 症候群患者の血清について、PA との混合抗原を用いた際の抗体活性の変化と、先行感染や各種臨床症状との相関を検討したところ、GQ1b と PA の混合抗原よりも GQ1b 単独抗原への反応が強い群に球麻痺症状が優位に多いという結果が得られた。抗ガングリオシド抗体の病理学的作用を考える上で膜上に共存するリン脂質の影響を考慮する必要がある。

A. 研究目的

抗ガングリオシド抗体は、Guillain-Barré 症候群 (GBS)、Miller Fisher 症候群 (MFS)、IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーの血中において、しばしば特異的に高力価の上昇がみられ、診断に有用であり、また発症機序に対しても関連が示唆されている。昨年度われわれは Guillain-Barré 症候群 (GBS) 血中の抗 GM1 抗体の活性が GM1 とリン脂質の一つである PA (ホスファチジン酸) の混合抗原に対してより強く反応することを報告した (1)。今回は GBS と MFS における抗ガングリオシド抗体の反応性に及ぼす様々なリン脂質の効果、およびその反応性と臨床的特徴の関連を検討した。

B. 研究方法

東京大学神経内科に抗体検査依頼のあつ

た抗 GM1 抗体陽性の GBS30 例と抗 GQ1b 抗体陽性の MFS32 例の急性期血清を対象とした。GBS 例では GM1 抗原に、MFS 例では GQ1b 抗原に以下に示す様々なリン脂質を各々加えた抗原を用いて抗体活性を ELISA 法で分析した。マイクロタイタープレートの各ウェルに GM1 抗原 100ng およびリン脂質 100ng を加えて固相化し、ブロッキングした後に 40 倍希釈の血清を加え、ペルオキシダーゼ標識二次抗体にて抗原抗体反応をみた。マイクロプレートリーダーを用いて吸光度 OD 値を測定し、GM1 抗原のみ 200ng を各ウェルに加えた時の吸光度 OD 値と比較検討した。同様に GQ1b 抗原 100ng およびリン脂質 100ng を各ウェルに加えて吸光度を測定し、GQ1b 抗原 200ng の時と比較検討した。用いたリン脂質は PA:ホスファチジン酸、PI:ホスファチジルイノシトール、PS:ホスフ

ァチジルセリン、LPE:リゾホスファチジルエタノールアミン、SM:スフィンゴミエリン、PE:ホスファチジルエタノールアミン、PC:ホスファチジルコリン、LPC:リゾホスファチジルコリン、CL:カルジオリピンの9種類である。

一方抗 GQ1b IgG 抗体陽性の MFS54 例の血清について、GQ1b 単独および GQ1b と PA の混合抗原に対する IgG 抗体活性を ELISA 法を用い、吸光度を測定して比較した。得られた O.D.値が GQ1b のみを抗原とした方が、GQ1b と PA の混合抗原 (GQ1b+PA) を抗原とした場合より高いものを A 群、低いものを B 群とした。この2群間における、先行感染の種類 (上気道感染・消化器感染)、各種神経症状 (眼球運動障害・小脳性失調・球麻痺・深部感覚障害) の有無について、相関関係を検討した。相関関係は $p < 0.05$ のときに有意であると判断した。

(倫理面への配慮)

本研究は個人の遺伝情報に関するものではなく、患者群を対象とするものであり、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

抗 GM1 抗体は PA, PI, PS, LPE, PE, LPC, CL のリン脂質を加えた時に各々 70%以上の症例で抗体活性が増強した。抗 GQ1b 抗体では PA を加えて抗体価が増強する例が 56.3%であったが、その他のリン脂質では増強効果は目立たなかった。

一方 SM を加えた場合ほぼ全例で抗体価の低下がみられた。

SM を加えた場合の抗体価の低下は、用いた GM1 および GQ1b の抗原量が各ウェル当たり半分 (100ng / well) であったためである可能性が考えられたので、GM1・GQ1b 抗原 200ng に SM200ng を

加えた抗原を用いて抗体活性を測定したが、やはり同様に抗体活性は低下傾向をみせた。

抗 GQ1b IgG 抗体の GQ1b 単独および GQ1b+PA に対する反応性と臨床的特徴の関連についての検討は以下のような結果であった。先行感染については、上気道感染・消化器感染とも、両群間でその頻度に有意差は認められなかった。臨床症状に関しては、眼球運動障害と小脳性失調が高率であり、両群間で有意差は認められなかった。一方、球麻痺については、A 群において、有意にその出現が多いという結果が得られた ($p < 0.02$)。

MFS 54 例	先行感染 (上気道炎)	先行感染 (下痢)
A 群 24 例	15 (63%)	2 (8.3%)
B 群 30 例	24 (80%)	1 (3.3%)

眼球運動 障害	小脳性 失調	球麻痺*	深部感 覚障害
24(100%)	19(79%)	8 (33%)	5 (21%)
30(100%)	26 (87%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)

(* $p < 0.02$)

D. 考察

リン脂質によって抗体活性への影響が異なり、また抗ガングリオシド抗体の種類によって影響のされ方が異なるという結果が得られた。このようなリン脂質による反応性の違いを生じる要因として、生体膜上のリン脂質の非対称な分布に関連がある可能性が示唆された。脂質二重層である生体膜におけるリン脂質の分布は、外膜に SM, PC が多く存在し、PA, PI, PS, PE は内膜に多く存在している。外膜に分布するリン脂質である SM, PC を加えた混合抗原に対

しては抗ガングリオシド抗体の活性は低下し、内膜に分布するリン脂質を加えた混合抗原に対しては抗体活性が増強する傾向がみられた。

また細菌の細胞膜に存在するリン脂質として上記 9 種類のリン脂質の中では、PE, CL, PA, PS などがあげられる。これらのリン脂質を加えた混合抗原に対しては抗体活性が増強する傾向があると考えられた。

ガングリオシドは広範に分布しているが、細胞外膜の SM の存在により患者血中の抗ガングリオシド抗体の作用は高濃度にガングリオシドが局在する部位に限られる可能性があると思われる。また細菌のもつガングリオシド様糖鎖構造はリン脂質の共存する状態で免疫系に認識されている可能性があると思われた。

球麻痺症状が、GQ1b+PA の混合抗原よりも GQ1b 単独抗原への反応が強い群に優位に多くみられた。MFS における球麻痺合併の有無に抗体の fine specificity が関連することを示唆するものと考えられた。

E. 結論

GBS にみられる抗 GM1 IgG 抗体および MFS にみられる抗 GQ1b IgG 抗体の反応性は共存するリン脂質により影響される。抗ガングリオシド抗体の病理学的作用を考える上で膜上に共存するリン脂質の影響を考慮する必要がある。

今回の研究により、MFS における球麻痺の有無に、抗 GQ1b 抗体の fine specificity の違いが関連することが示唆された。抗糖脂質抗体の fine specificity と臨床症状との関連は、診断・発症機序の解明に有用であり、今後も詳細な検討が必要と考えた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kusunomi S, Morita D, Ohminami S, et al. Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barré syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipid : Possible clinical implications. Muscle & Nerve 27:302-306, 2003

2. 学会発表

1. 植進、森田大児、大南伸也、金澤一郎。ギラン・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 29 日～31 日、札幌）
2. 植進。モーニングセミナー：抗ガングリオシド抗体と免疫性ニューロパチー。第 15 回日本神経免疫学会学術集会。（2003 年 3 月 12 日～3 月 14 日、長崎）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

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:感作条件の検討

研究要旨

軸索型 Guillain-Barré 症候群モデル動物の最適な作製方法を検討した。ウシ脳ガングリオシド(BBG) 5.0 mg をウサギの背部皮下に注射した。下記 5 群を各 3 羽ずつ行った。①Japanese white rabbit (JW) のオスに、keyhole limpet hemocyanin (KLH)、完全 Freund アジュバント(CFA)とともに感作した従来の方法では、3 羽とも発症した。②初回のみ CFA を用い 2 回目以降は不完全 Freund アジュバント (IFA)を使用した群では、3 羽とも発症したが、発症までに時間がかかり、症状も軽い傾向であった。③KLH に代わりメチル化ウシ血清アルブミン (mBSA)を使用した群では、1 羽のみ発症した。④JW ではなく New Zealand white rabbit (NZW)を使用した群では、2 羽が発症した。⑤JW のメスを使用した群では、オスに比べ差はみられなかった。明らかな麻痺を呈さなかったウサギも含め、全例で血漿 IgG 抗 GM1 抗体上昇、神経根における軸索変性所見を認めた。さらに、Lewis rat のオス 10 匹に、BBG 0.25 mg、KLH、CFA を腹腔内投与し、モデル作製を試みたが、抗 GM1 抗体の誘導も麻痺もみられなかった。従来の感作方法では、動物種とその品種、アジュバント、キャリア蛋白の要素のうちいずれも、最も発症しやすいものを用いていたため、臨床症状の発現率が高かったと思われる。しかし、NZW や 2 回目感作以降 IFA を用いても、本モデルの追試が可能である。

A. 研究目的

軸索型 Guillain-Barré 症候群 (GBS) は、*Campylobacter jejuni* 腸炎に続発することが多く、IgG 抗 GM1 抗体との関連が知られている。われわれは、ウシ脳ガングリオシド(BBG)を Japanese white rabbit (JW)に感作することにより、軸索型 GBS モデル動物を樹立した。本モデル動物の報告後、多くの研究者より New Zealand white rabbit (NZW)やマウス、ラットでは発症しないか質問を受けた。また、完全 Freund アジュバント (CFA)の反復投与は、全身の炎症性反応を引き起こす懸念があるため、倫理的な見地からも疑問が寄せられた。そこで、より望ましい感作方法を検討した。

B. 研究方法

1. ウサギモデルでの感作条件検討

BBG 5.0 mg を背部の皮下に注射した。①従来の方法で JW オスに keyhole limpet hemocyanin (KLH)、CFA とともに感作した群、②初回のみ CFA を用い 2 回目以降は不完全 Freund アジュバント (IFA)を用いた群、③キャリア蛋白として KLH に代

わりメチル化ウシ血清アルブミン (mBSA)を用いた群、④JW ではなく NZW を用いた群、⑤JW のオスではなくメスを用いた群を、各々 3 羽ずつ行った。臨床症状が出現するか、もしくは最大 5 回まで、3 週間毎に感作を繰り返した。西本らによる臨床スケール(最大 13 点)に基づいて症状を評価し、感作開始から 15 週まで観察した。ELISA で、発症後 1 週以内の血漿 IgG 抗 GM1 抗体価を測定した。発症しなかったウサギの抗体価測定には、観察期間終了後の解剖時血漿を用いた。全身麻酔下に灌流固定を行い、神経組織標本を摘出した。脊髄神経根または馬尾の標本で軸索変性所見の有無を判断した。

2. ラットを用いた動物モデル作製の試み

Lewis rat のオス 10 匹に、KLH と CFA とともに BBG を 0.25 mg、腹腔内に投与した。感作は 3 週毎に 5 回まで繰り返し、15 週間症状を観察した。ELISA で、血漿中の抗 GM1 抗体を測定した。(倫理面での配慮)

十分な麻酔など、実験動物の苦痛除去に細心の配慮をした。本研究で実施された動物実験は、「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に関する法律(第 6
号)」、および「獨協医科大学動物実験指針」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(承認番号 0146 号、99-233 号)。

C. 研究結果

1. ウサギモデルでの感作条件検討: Table。

2. ラットを用いた動物モデル作製の試み

全例に麻痺は起こらず、血漿中抗 GM1 抗体は、
IgG、IgM ともに検出されなかった。

D. 考察と E. 結論

ウサギモデルでは、2 回目感作以降に IFA を用
いた群でも全例が発症した。キャリア蛋白に mBSA
を用いた場合は 1 羽のみ、NZW では 2 羽が発症し
た。これらは、従来の方法に比べ、発症までに時間
がかかり、症状も軽い傾向であった。今回の検討で
は JW の性別は特に関係なかった。明らかな麻痺
を呈さなかった NZW の 1 羽と mBSA を用いた 2
羽とも、血漿 IgG 抗 GM1 抗体高値、軸索変性所見
を認めた。ラットでは抗 GM1 抗体の誘導も麻痺も
みられなかった。

従来の感作方法では、動物種とその品種、アジ

ュバント、キャリア蛋白の要素のうちいずれも、最も
発症しやすいものを用いていたため、臨床症状を
発現する率が高かったと思われた。しかし、NZW
や 2 回目感作以降 IFA を用いても、本モデルの追
試が可能である。

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

Animal model of axonal Guillain-Barré
syndrome: different methods for immunization.
Susuki K, Yuki N, Nishimoto Y, Mori I, Koga
M, Hirata K.
2003 年 7 月、Canada で開かれる Peripheral
Nerve Society で発表予定(抄録提出済み)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

Table. Different methods for AMAN rabbits immunized with 5.0 mg of bovine brain ganglioside mixture

Rabbit	Strain	Sex	Carrier Protein	Adjuvant	Innocation Times	Onset of Disease (Day)	Clinical Scale at Nadir	Anti-GM1 IgG Titer	Days from Onset to Sacrifice	Axonal Degeneration
Bg-1	JW	M	KLH	CFA	2	35	8	16,000	22	+
Bg-2	JW	M	KLH	CFA	3	57	10	16,000	26	+
Bg-3	JW	M	KLH	CFA	3	60	10	16,000	30	+
Bg-4	JW	M	KLH	CFA, IFA	5	94	6	16,000	27	+
Bg-5	JW	M	KLH	CFA, IFA	5	90	6	≥ 64,000	29	+
Bg-6	JW	M	KLH	CFA, IFA	4	77	6	8,000	22	+
Bg-7	JW	M	mBSA	CFA	5	-	-	16,000	-	+
Bg-8	JW	M	mBSA	CFA	5	97	8	32,000	25	+
Bg-9	JW	M	mBSA	CFA	5	-	-	4,000	-	+
Bg-10	NZW	M	KLH	CFA	3	61	8	8,000	31	+
Bg-11	NZW	M	KLH	CFA	5	97	7	32,000	30	+
Bg-12	NZW	M	KLH	CFA	5	-	-	16,000	-	+
Bg-13	JW	F	KLH	CFA	3	57	8	≥ 64,000	28	+
Bg-14	JW	F	KLH	CFA	3	55	10	16,000	23	+
Bg-15	JW	F	KLH	CFA	2	32	8	≥ 64,000	22	+

JW, Japanese white rabbit; NZW, New Zealand white rabbit; KLH, *keyhole limpet hemocyanin*; mBSA, methylated bovine serum albumin; CFA, complete Freund's adjuvant; IFA, incomplete Freund's adjuvant. Bg-7, Bg-9, and Bg-12 did not show obvious weakness. In these rabbits, anti-GM1 IgG antibody was assayed using sera obtained 15 weeks after the beginning of sensitization. Axonal degeneration was evaluated in specimens of spinal nerve roots or cauda equina.

分担研究者 結城伸泰 獨協医科大学内科学(神経)助教授

抗 GM1 抗体を伴うマイコプラズマ感染後軸索型ギラン・バレー症候群

研究要旨 目的:マイコプラズマ感染後ギラン・バレー症候群(GBS)では、抗ガラクトセブロンド(GalC)抗体が報告され、脱髄型 GBS との関連が示唆されている。それに対し、我々は抗 GM1 抗体を有するマイコプラズマ感染後軸索型 GBS 例を経験した。その発症機序に関して考察する。対象・方法:ELISA、薄層クロマトグラム(TLC)免疫染色で患者血清中の抗糖脂質抗体を検討した。結果:ELISA で患者血清中に GM1 と GalC に対する IgG および IgM 抗体が検出された。吸収試験の結果、これらは互いに交叉反応することが示された。TLC 免疫染色では、患者血清は GalC にはほとんど反応しなかったのに対し、GM1 には強く反応した。さらにマイコプラズマ菌体成分中にコレラ毒素により染色されるバンドを認めた。結論:GM1 エピトープを持つマイコプラズマに感染後、抗 GM1 抗体が産生され、軸索型 GBS を発症したものと考えられ、分子相同仮説に基づく発症機序が示唆された。

A. 研究目的

ギラン・バレー症候群(GBS)患者の 5%でマイコプラズマ感染が先行する。マイコプラズマ感染後 GBS では、抗ガラクトセブロンド(GalC)抗体との関連が報告されている。GalC は末梢神経の髄鞘に豊富に存在する。マイコプラズマ菌体成分と GalC との間に分子相同性が示され、脱髄型 GBS との関連が示唆されている。しかし、マイコプラズマ感染後 GBS の電気診断や自己抗体に関しては、まだ十分に明らかではない。今回われわれは、マイコプラズマ感染後の軸索型 GBS 例を経験した。血清学的検討を詳細に加え、報告する。

B. 症例

29 歳、男性。2 週間にわたり 39℃ 台の発熱、乾性咳嗽が続いた後、右下肢、両手指の脱力感を自覚した。入院時、四肢筋力低下、深部腱反射減弱を認めた。感覚系、自律神経系は正常であった。血清抗マイコプラズマ抗体価(PA 法)640 倍、寒冷凝集反応 2048 倍と高値であった。髄液細胞数は 12/mm³、蛋白は 69 mg/dl であった。末梢神経伝導検査で複合筋活動電位振幅の著しい低下を認め、軸索型 GBS と診断した。免疫グロ

ブリン大量療法により筋力は回復した。

C. 研究方法

1. ELISA で各種糖脂質(GalC、GM1、GM1b、GM2、GD1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GD2、GT1a、GT1b、GQ1b、SPG、SLPG)に対する抗体を測定した。490 nm における吸光度が 0.1 以上を示す最大血清希釈倍率を抗体価と定義し、500 倍以上を陽性とした。
2. 吸収試験で抗 GM1 抗体、抗 GalC 抗体の交叉反応性を調べた。GM1、GalC、GQ1b を固相化したウェルに、490 nm における吸光度が 0.5 から 2.5 になるように希釈した血清を入れ、4℃で一晩反応させた。次に、上清を一次抗体として通常の ELISA で GM1 ならびに GalC に対する反応を測定した。
3. 薄層クロマトグラム(TLC)免疫染色により、糖脂質に対する抗体を検討した。対照として、GalC を感作することにより脱髄性ニューロパチーを発症したウサギ血清を用いた。
4. コレラ毒素を用いた TLC 免疫染色により、マイコプラズマ菌体成分中の GM1 様構造の有無を調べた。

D. 研究結果

1. 急性期血清中には、GM1 に対する IgM、IgG 抗体 (抗体価はいずれも 4000 倍)、GalC に対する IgM、IgG 抗体 (抗体価はいずれも 8000 倍) を検出した。
2. 吸収試験の結果、抗 GM1 抗体は IgM、IgG クラスとも GalC により吸収され、逆に抗 GalC 抗体は IgM、IgG とも GM1 により吸収された。
3. TLC 免疫染色では、患者血清を反応させた場合、IgM 抗体は GM1 に強く結合したが、GalC に対しては、IgM、IgG ともほとんど結合しなかった。対照として用いた GalC 感作ウサギ血清では、IgG 抗体が GalC に強く結合した。
4. マイコプラズマ菌体成分中に、コレラ毒素に結合するバンドを認めた。

E. 考察

GalC と GM1 との間には、平面構造で見るとかぎり共通構造はないが、本症例ではこれらに対する抗体は交叉反応していることが吸収試験の結果より証明された。さらに、TLC 免疫染色では、特に IgM 抗 GM1 抗体が強く検出され、脱髄性ニューロパチーを発症した GalC 感作ウサギの染色パターンとは明らかに異なっていた。さらに、マイコプラズマ菌体成分中に、GM1 様構造の存在が示さ

れた。本症例では、GM1 エピトープを持つマイコプラズマに感染後、抗 GM1 抗体が産生され、軸索型 GBS を発症したものと考えられた。

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

Susuki K, Yuki N, Hirata K. Axonal Guillain-Barré syndrome subsequent to *Mycoplasma* infection. European Neurological Society Berlin, German. 24th June 2002, J Neurol 2002;249(Suppl. 1):123

薄 敬一郎, 結城伸泰, 平田幸一. マイコプラズマ感染後軸索型ギラン・バレー症候群: 分子相同性仮説に基づく発症機序. 第 43 回 日本神経学会総会 札幌 2002 年 5 月 31 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生科学研究費補助金（心の健康科学研究事業）研究報告書
分担研究報告書

難治性神経疾患に対する治療法の研究

分担研究者 吉野 英 国立精神・神経センター国府台病院 神経内科医長

研究要旨 難治性ギランバレー症候群はじめとした機能予後が不良な神経疾患に対し、新たな治療法の開発が必要である。酸化ストレスによる神経細胞死に関与することが示唆されている 3-Nitrotyrosine (3NT) は機能回復不良な軸索型 GBS において高値を示す傾向があった。このために強力なフリーラジカル消去薬であるエダラボンを ALS 患者に投与する臨床試験を行った。本剤投与後 3NT は有意に減少し、また一部の症例で神経障害の進展抑制が示唆された。今後さらに本剤の有効性の検証試験が必要である。

A 研究目的

ギランバレー症候群をはじめとした多くの免疫性神経疾患は、γ-グロブリン大量療法、血漿交換療法をはじめとした治療法の進歩により、予後良好な疾患となった。しかし強い四肢麻痺などの後遺症を残す軸索型ギランバレー症候群や、治療抵抗性の慢性多発性脱髄性根神経炎 (CIDP) などに対しては新たな治療法の開発が強く望まれる。一方神経細胞が死に陥るときに酸化ストレスが大きな役割を果たすことがわかった。酸化ストレスを引き起こす過酸化物質を取り除くフリーラジカル・スカベンジャーの難治性神経疾患に対する臨床応用について検討した。

B 研究方法

種々の神経疾患の髄液中の、酸化ストレスのマーカーと考えられている 3-Nitrotyrosine (3NT) を競合的 EIA 法により測定した。また急性期脳梗塞に承認されているフリーラジカル・スカベンジャーを、3NT が上昇する疾患である筋萎縮性側索硬化症患者に投与し、3NT 値に対する変化を検討した。また臨床効果に対する有用性も検討した。

(倫理面への配慮)

ALS 患者に対するフリーラジカル・スカベンジャー（一般名エダラボン、三菱ウエルファーマ社製造・販売）の投与は、国立精神神経センター国府台地区倫理委員会にて審議され、平成 13 年 11 月に承認を受けた。

C・D 研究結果及び考察

軸索型ギランバレー症候群や難治性 CIDP および ALS はじめとした神経難病において髄液中 3NT は上昇がみられた。エダラボン 14 日間投与により、ALS 患者髄液中 3NT 値は有意に低下した。また主要評価項目である ALS 伸展度を評価する ALSFRS (ALS functional rating scale) において、多くの患者は進行したが、一部に進行を抑制したと思われる患者群がみられた。

3 評価

1) 達成度について

今回の ALS 患者に対するエダラボンの投与は、全例実薬投与（オープン投与試験）という形で探索試験である。一部に本剤が有用と思われる ALS 患者群がみられたため、今後検証目的で無作為化比較試験が必要である。

2) 研究成果の学術的意義について

フリーラジカル・スカベンジャーが神経難病の中で最

も難治性疾患である筋萎縮性側索硬化症に有用であることが明らかになれば、実際に多くの神経疾患に酸化ストレスが大きな役割を果たしていることになり、難治性免疫性神経疾患をはじめ、多くの神経難病の治療に道筋が開かれることとなる。

3) 研究成果の行政的意義について

有効な治療法の無い難治性神経疾患に対する新たな治療道筋を開くことができる。

E 結論

酸化ストレスのマーカーである 3NT は予後良好な疾患である Miller Fisher 症候群では上昇していなかったが、筋萎縮性側索硬化症をはじめとした難治性神経疾患では上昇していた。フリーラジカル・スカベンジャーであるエダラボンは 3NT 値を有意に低下させ、投与した一部の ALS 患者に進行抑制効果がみられた。今後本剤による難治性神経疾患に対する臨床効果を検証するため、無作為化比較試験が必要である。

F 健康危険情報 特になし

G 研究発表

H Yoshino, T Ariga. The clinical anifestation and the role of anti-glycolipid antibodies in Guillain-Barre syndrome. Recent Res. Devel. Neurochem. 5169-179, 2002.

Y Oshima, T Mitsui, H Yoshino, et al. Central motor conduction in patients with anti-ganglioside antibody associated neuropathy syndromes and hyperreflexia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:568/573, 2002.

M Koga, H Yoshino, M Morimatsu, N Yuki. Anti-GT1a in Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:767-771, 2002.

H Harukawa, H Utsumi, A Asano, H Yoshino. Anti-LM1 antibodies in the sera of patients with Guillain-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome, and motor neuron disease. J Peripheral nervous system 7:54-58, 2002.

H Yoshino, H Harukawa, A Asano. IgG antiganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome with bulbar palsy. J Neuroimmunol 105:195-201, 2000.

H 知的所有権の出願・取得状況

エダラボンの神経変性疾患、免疫性神経疾患に対する 3-Nitrotyrosine 上昇抑制作用に基づく治療（三菱ウエルファーマ社との共同出願中

Guillain-Barré 症候群, Miller Fisher 症候群における血清抗 GD1b, GQ1b 抗体の
微細反応性に関する検討

分担研究者 鎌倉恵子 防衛医科大学校助教授

血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇していた Guillain-Barré 症候群 8 例, Miller Fisher 症候群 3 例について, 同抗体の微細反応性を検討し, 臨床的特徴との相関を検討した. ELISA および吸収試験の結果, 11 例のうち 10 例では同一の抗体が GQ1b, GD1b の両方を認識していた. また全例で抗 GT1a 抗体活性を認め, 抗 GT1b, GD3 抗体陽性例は 1 例のみであった. 臨床的には 90% に眼筋麻痺, 60% に球麻痺, 90% に失調症状, 75% に感覚障害, 73% に筋力低下を認めた. 本研究の結果から, GD1b の 2 位のジシアロシル基を含むエピトープは GT1b, GD3 のそれとは立体構造的に異なると考えられる. GQ1b に加えて GD1b を同時に認識する抗体は眼筋麻痺, 失調, 球麻痺以外に筋力低下や感覚障害の発症に関与することが示唆される.

A. 研究目的

抗ガングリオシド抗体は Guillain-Barré 症候群 (GBS) の約 60% の症例に認められているが, その発症に関わるメカニズムは依然解明されていない. しかし神経症候を特徴づける因子として最近いくつかの証拠があげられている. 外眼筋麻痺と抗 GQ1b 抗体, pure motor 型 GBS と抗 GalNAc-GD1a 抗体, 抗 GD1a 抗体, および抗 GM1 抗体, 咽頭—頸部—上腕型 GBS (pharyngeal-cervical-brachial variant) と抗 GT1a 抗体, それに深部感覚をはじめとする感覚障害と抗 GD1b 抗体など, 特定の症候と抗体との相関が報告されている. これは認識する糖鎖の構造の違いと, その神経系における分布の違いに依存していると推測される.

一方, 同じガングリオシドを認識する抗体でも fine specificity の違いで神経症候が大きく変わることも知られている. GD1b 感作家兎における実験的アレルギー性神経炎では GM1 と交差反応する抗 GD1b 抗体ではなく, GD1b を特異的に認識する monospecific 抗 GD1b 抗体が感覚失調性神経炎の発症に関与している. GBS 患者においては, GM2 と交差反応する抗 GalNAc-GD1a 抗体は顔面神経麻痺, 感覚障害, 脱髄型電気生理所見と相関するが, GalNAc-GD1a に特異的な monospecific 抗

GalNAc-GD1a 抗体は pure motor 型 GBS と相関することが知られている.

このように抗ガングリオシド抗体の微細反応性を検討することは, 同抗体の病因的意義を明らかにする上で非常に重要である. 今回, 血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇していた GBS 8 例, Miller Fisher 症候群 (MFS) 3 例について, 同抗体の微細反応性を検討し, 臨床的特徴との相関を検討した.

B. 研究方法

GBS 626 例と MFS 262 例の血清抗ガングリオシド抗体と臨床症状を検討した. 抗ガングリオシド抗体は ELISA にて測定された. 40 倍希釈にて control well との OD 値の差が 0.1 以上の場合陽性とした. 抗 GD1b 抗体と抗 GQ1b 抗体が同時に上昇していた症例の血清に関しては, GD1b および GQ1b を抗原として吸収試験を行ない, ELISA にて OD 値を評価した.

C. 研究結果

ELISA の結果, 血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇していたのは GBS 14 例, MFS 8 例であった. このうち臨床情報のある GBS 8 例と MFS 3 例を検討した. 吸収試験の結果, 全 11 例のうち 10 例で同一抗体が GQ1b, GD1b の両

方を認識していた。また全例で抗 GT1a 抗体活性を認め、抗 GT1b, GD3 抗体陽性例は 1 例のみであった。臨床的には 90% に眼筋麻痺, 60% に球麻痺, 90% に失調症状, 75% に感覚障害, 73% に四肢の筋力低下を認めた。

D. 考察

本研究の結果から, GD1b の 2 位のジシアロシル基を含むエピトープは GT1b, GD3 のそれとは立体構造的に異なると考えられる。GQ1b に加えて GD1b を同時に認識する抗体は眼筋麻痺, 失調, 球麻痺以外に筋力低下や感覚障害の発症に関与することが示唆された。

E. 結論

GBS 626 例と MFS 262 例の抗ガングリオシド抗体の検査の結果、血清抗 GD1b, GQ1b 抗体が同時に上昇していたのは GBS 8 例, MFS 3 例であった。このうち、情報の多い 11 例の検討では 10 例で同一抗体が GQ1b, GD1b の両方を認識していた。全例で抗 GT1a 抗体活性も認めた。GD1b の 2 位のジシアロシル基を含むエピトープは GT1b, GD3 のそれとは立体構造的に異なると考えられた。臨床的には眼筋麻痺, 失調症状、感覚障害、四肢の筋力低下、球麻痺を認め、この抗体はこの臨床症状発症に関与すると考えた。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

論文発表

- 1) K. Kaida, S. Kusunoki, K. Kamakura, K. Motoyoshi, I. Kanazawa. Localization of the ganglioside GalNAc-GD1a in human peripheral nerves. in preparation
- 2) K. Kaida, S. Kusunoki, M. Kanzaki, K. Kamakura, K. Motoyoshi, I. Kanazawa. Clinical features and anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome requiring artificial ventilation. in

preparation

学会発表

- 1) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I.

Clinical features and anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain-Barre syndrome requiring artificial ventilation.

127th Annual Meeting of the American Neurological Association at the Marriott Marquis Hotel in New York. New York, USA. October 13-16, 2002.

- 2) 海田 賢一、楠 進、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特徴と抗ガングリオシド抗体に関する解析
第44回日本神経学会総会. 2002年5月. 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Hirano M, Kusunoki S, Asai H, Tonomura Y, Morita D, Ueno S.	A family with Campylobacter enteritis: anti-GD1a antibody with/without Guillain-Barre syndrome.	Neurology in press			
2	Taguchi Y, Takashima S, Kusunoki S, Asaoka E, Inoue H.	Chronic sensory ataxic neuropathy with polyclonal IgM reactivity to a number of disialosyl gangliosides who repeatedly improved after IVIg therapy.	Muscle Nerve in press			
3	Mizutani K, Oka N, Kusunoki S, Kaji R, Kanda M, Akiguchi I, Shibasaki H.	Amyotrophic lateral sclerosis with IgM antibody against gangliosides GM2 and GD2.	Intern Med in press			
4	Kusunoki S.	Antiganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome; useful diagnostic markers as well as possible pathogenetic factors.	Intern Med in press			
5	Kusunoki S, Morita D, Ohminami S, Hitoshi S, Kanazawa I.	Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barre syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipid: possible clinical implications.	Muscle Nerve	27	302-306	2003
6	Kusunoki S.	Diagnosis, pathogenesis and treatment of Miller Fisher syndrome and related disorders: clinical significance of anti-GQ1b IgG antibody.	Expert Rev Neurotherapeutics,	3	133-140,	2003
7	滑川道人、村松慎一、田中康文、藤本健一、中野今治、楠 進。	抗GQ1b抗体陽性の小脳失調を伴わない感染後急性外眼筋麻痺の2症例。	臨床眼科	56	1361-1364,	2002
8	海田賢一、鎌倉恵子、楠 進、金澤一郎、元吉和夫。	Guillain-Barre症候群における抗GalNAc-GD1a抗体の病因的役割に関する研究。	防衛医大雑誌	27	88-96,	2002
9	楠 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— ギラン・バレー症候群。	脳の科学	24	79-84,	2002
10	楠 進。	神経内科領域における血液製剤の適正使用。	東京都病院薬剤師会雑誌	51	17-24,	2002
11	森田大児、楠 進。	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー。	内科	89	1453-1458,	2002
13	森田大児、楠 進。	MRI画像による多発性硬化症の評価。	内科	90	357-358,	2002
14	楠 進。	末梢神経障害の治療の進歩。	神経治療学	19	385-387,	2002
15	楠 進。	Guillain-Barre症候群の治療戦略。	神経免疫学	10	233-236,	2002

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	楠 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	pp271-276,
2	楠 進。	免疫性ニューロパチーの病態と治療。	State of the Art in Immunology, Hematology & Infection 免疫性神経疾患治療の最前	線。	協和企画	東京	2002	pp3-8,
3	楠 進。	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー。	亀山正邦、高久史麿	今日の診断指針(第5版)。	医学書院	東京	2002	pp640-641

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Odaka M, Yuki N	Antibodies to GM2 ganglioside in neurological disorders.	Intern Med			in press
Arai M, Odaka M, Yuki N, Hirata K	A patient with overlapping Bickerstaff's brainstem encephalitis, Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome.	Eur J Neurol	9	115-116	2002
Odaka M, Yuki N	Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological features: reply.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	72	418-420	2002
Susuki K, Yuki N, Hirata K, Kuwabara S	Fine specificities of anti-LM1 IgG antibodies in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Sci	195	145-148	2002
Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Kamijo M	Myelin-derived glycolipids and animal models of Guillain-Barré syndrome: reply.	Ann Neurol	52	532-533	2002
Shimamura H, Miura H, Iwaki Y, Kubodera T, Matsuoka T, Yuki N, Koga M	Clinical, electrophysiological, and serological overlap between Miller Fisher syndrome and acute sensory ataxic neuropathy.	Acta Neurol Scand	105	411-413	2002
Odaka M, Yuki N, Nishimoto Y, Hirata K	Guillain-Barré syndrome presenting with loss of taste.	Neurology	58	1437-1438	2002
Yuki N, Mori I, Susuki K	Rabbit model of Guillain-Barré syndrome: reply.	Ann Neurol	52	128-129	2002
Miura Y, Susuki K, Yuki N, Ayabe M, Shoji H	Guillain-Barré syndrome presenting pharyngeal-cervical-brachial weakness in the recovery phase.	Eur Neurol	48	53-54	2002
Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N	Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	72	767-771	2002
Kuwabara S, Nakata M, Sung J-Y, Mori M, Kato N, Hattori T, Koga M, Yuki N	Hyperreflexia in axonal Guillain-Barré syndrome subsequent to <i>Campylobacter jejuni</i> enteritis.	J Neurol Sci	199	89-92	2002
Kuwabara S, Ogawara K, Sung J-Y, Mori M, Kanai K, Hattori T, Yuki N, Lin C S-Y, Burke D, Bostock H	Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barré syndromes.	Ann Neurol	52	180-187	2002
Tagawa Y, Yuki N, Hirata K	High anti-GM1 and anti-GD1a IgG antibody titers are detected in Guillain-Barré syndrome but not in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Eur Neurol	48	118-119	2002

Osaki Y, Koga M, Matsubayashi K, Yuki N	Asymmetric pharyngeal-cervical-brachial weakness associated with anti-GT1a IgG antibody.	Acta Neurol Scand	106	234-235	2002
Ichikawa H, Kamiya Y, Susuki K, Suzuki M, Yuki N, Kawamura M	Unilateral oculomotor nerve palsy associated with anti-GQ1b IgG antibody.	Neurology	59	957-958	2002
Sugita A, Yanagisawa T, Kamo T, Takahashi Y, Yuki N	Internal ophthalmoplegia with anti-GQ1b IgG antibody.	J Neurol	249	1475-1476	2002
Willison HJ, Yuki N	Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies.	Brain	125	2591-2625	2002
Onodera M, Mori M, Koga M, Kamitsukasa I, Fukutake T, Hattori T, Yuki N, Kuwabara S.	Acute isolated bulbar palsy with anti-GT1a IgG antibody subsequent to <i>Campylobacter jejuni</i> enteritis.	J Neurol Sci	205	83-84	2002
Okuda B, Koga M, Katsuta T, Okamoto K, Yuki N	Fulminant Guillain-Barré syndrome after <i>Campylobacter jejuni</i> enteritis and anti-GT1a IgG antibody lacking cross-reactivity with GQ1b.	Intern Med	41	889-891	2002
Ogawara K, Kuwabara S, Yuki N	Fisher syndrome or Bickerstaff's brainstem encephalitis? IgG anti-GQ1b antibody syndrome involving both the peripheral and central nervous system.	Muscle Nerve	26	845-849	2002
Odaka M, Yuki N	Variants and differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome.	Expert Rev Neurotherapeutics	2	877-889	2002
小川雅也、古賀道明、倉橋幸造、西江 信、結城伸泰	<i>Haemophilus influenzae</i> 感染の先行が示唆されたFisher症候群の1例.	脳神経	54	431-433	2002
永島隆秀、小鷹昌明、古賀道明、結城伸泰、平田幸一	Acute oropharyngeal palsyとの連続性が示唆されたpharyngeal-cervical-brachial weaknessの1例。	臨床神経	42	523-526	2002
古賀道明、結城伸泰	ギラン・バレー症候群 臨床 up to date 2 「GBSの発症に関わる先行感染の意義を追究する」.	Prog Med	22	87-94	2002
西本幸弘、結城伸泰	Guilain-Barré症候群.	内科 EBM のための内科疾患データファイル：治療方針決定のために	89	1449-1452	2002

西本幸弘, 結城伸泰	ギラン・バレー症候群.	Mebio	19	12-15	2002
古賀道明, 結城伸泰	GBSメール相談室.	Prog Med	22	172	2002
小鷹昌明, 西本幸弘, 結城伸泰	軸索型Guillain-Barré症候群モデルと治療法の展望.	神経免疫	10	197-201	2002
小鷹昌明, 結城伸泰	微生物による分子相同性と疾患: Guillain-Barré症候群、Fisher症候群の発症機序.	感染症	32	11-12, 24-28	2002
結城伸泰	ギラン・バレー症候群.	今日の治療指針 2002年版:私はこちら治療している, 多賀須幸男, 尾形悦郎 監, 医学書院		567-568	2002
古賀道明, 結城伸泰	Guillain-Barré症候群の病態評価.	Annual Review神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠ら 編, 中外医学社		224-233	2002
結城伸泰	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー.	今日の治療指針 2003年版:私はこちら治療している, 多賀須幸男, 尾形悦郎 監, 医学書院		607-608	2003