

# 血液神経関門に注目したギラン・バレー症候群患者の新規バイオマ

## ーカーの探索

班 員 神田 隆

共同研究者 清水文崇, 古賀道明, 竹下幸男, 藤井菜月美, 佐藤琢磨, 佐藤亮太,  
佐野泰照, 前田敏彦

山口大学大学院 医学系研究科 神経内科

### 【研究要旨】

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS)では, 血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB)の破綻が病態を惹起する重要な初期変化となる. 本研究では, 個々の GBS 患者由来 IgG が BNB 構成内皮細胞に対して生物学的活性を及ぼすかを, NF- B p65 免疫染色をベースとしたハイコンテントイメージングシステムと 10kDa-デキストラン透過性アッセイを用いて検討した. BNB 血管内皮に急性期 GBS 患者由来 IgG を作用させると, 有意な NF- B p65 核内移行の増加が確認できた. これらの自己抗体の対応抗原を同定することで, GBS の新規診断マーカーや新規治療につながる可能性が考えられた.

### 【研究方法】

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS)は下痢や上気道感染などの先行感染症症状後に急性発症する. 神経症状発現の1-3週間前に約2/3の患者で先行感染症症状がみられ<sup>1</sup>, 先行感染病原体として *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルス(EBV), *Mycoplasma pneumoniae* などが知られている<sup>2</sup>. 多くの軸索型 GBS 患者血清で, GM1 や GD1a, GalNAc-GD1a など様々なガングリオシドに対するIgG型自己抗体が検出されることや<sup>3</sup>, 血漿交換療法により回復が加速されることから, 自己抗体などの液性因子が病態に関与することが想定されてきた<sup>4</sup>.

さらに, 急性期 GBS 患者ではMRIで神経根や馬尾に造影効果を認め, 脳脊髄液アルブミン値が増加することから, GBS 発症において血液神経関門(blood-nerve barrier: BNB)が破綻し, その結果, 液性因子が末梢神経内に流入することが重要と考えられる. GBS 患者血清をウシ BNB 由来血管内皮細胞株に作用させることで, イヌリンの透過性が亢進し, 電気抵抗値が下がるなど, BNB 機能が低下すると報告されている<sup>5</sup>. 本研究では GBS において BNB を破綻させる新規自己抗体を同定するため, 急性期 GBS 患者由来 IgG がヒト BNB 構成不死化内皮細胞株に対して生物学的活性を有するか検証した. 方法として, NF- B p65 免疫染色をベースとしたハイコンテントイメージングシステムと 10kDa-デキストラン透過性を用いた.

---

1) 山口大学神経内科

## 【研究方法】

急性期 GBS 76 例, 疾患コントロールとして炎症性神経疾患(多発性硬化症など) 24 例, 神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症など) 27 例, 正常コントロールとして健常成人 24 例を対象にした。それぞれの血清から IgG を精製し, ヒト BNB 由来内皮細胞株に作用させ, NF- $\kappa$ B p65 核内移行のパーセンテージを in cell analyzer 2000 を用いて定量化した。併せてヒト BNB 構成内皮細胞株に患者 IgG を 24 時間作用させて 10kDa-デキストランの透過性を検討した。併せて血清採取時の患者情報を収集した。先行感染 (*C. jejuni*, *H. influenzae*, サイトメガロウイルス, EBV, *M. pneumoniae*) に関しては血清学的に同定した。

(倫理面への配慮)

患者由来 IgG を使用するに当たり, 山口大学医学部倫理委員会による承認を得た。個人が特定できないようにサンプルを匿名化し, プライバシーの保護に配慮した。

## 【研究結果】

GBS 患者群では疾患コントロール群, 健常者群と比べて BNB 構成血管内皮細胞株の NF- $\kappa$ B p65 核内移行率が有意に高かった。GBS 患者群では疾患コントロール群, 健常者群と比較し, BNB 構成血管内皮細胞株の透過性が有意に亢進するが確認された。*C. jejuni*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* 感染後 GBS 患者で疾患コントロール群, 健常者群と比較し, NF- $\kappa$ B p65 核内移行率の有意な増加を認めた。

## 【考察】

本研究により GBS 患者 IgG が BNB 血管内皮細胞に生物学的活性を示すことが明らかとなった。*C. jejuni*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* 感染後 GBS 患者で強い生物学的活性をもつ IgG が多かった。今後これらの IgG が標的とする分子を同定することで, BNB 破綻に関連する新規自己抗体の発見と, BNB を人為的に操作できる新規治療薬開発につながる可能性がある。

## 【結論】

GBS 患者 IgG が BNB 血管内皮細胞に強い生物学的活性をもつことを明らかとした。

## 【文献】

1. Yuki N, et al. N Engl J Med 366: 2294-2304, 2012.
2. Koga M, et al. Acta Neurol Scand 103: 278-287, 2001.
3. Kaida K, et al. Glycobiology 19: 676-692, 2009.
4. van Doorn PA, et al. Lancet Neurol 7: 939-950, 2008.
5. Kanda T, et al. Neurology 2003; 60: 301-306.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし 実用新案