

抗糖脂質抗体と神経疾患



近畿大学脳神経内科
楠 進

近畿大学医学部
教授退任記念講演会
(2020年2月20日、大講堂)

脳神経内科(神経内科)とは

大脳・中脳・橋・延髄・小脳・脊髄・
末梢神経・筋の器質的疾患を扱う科である

神経疾患の病態（メカニズム）

- 血管障害 梗塞、出血など
- 感染性疾患 髄膜炎、脳炎など
- 腫瘍性疾患 脳腫瘍、脊髄腫瘍など
- 外傷 脳挫傷など
- 代謝性疾患 先天性代謝異常（白質ジストロフィーなど）
- 中毒 重金属、薬物など
- 変性 アルツハイマー病、パーキンソン病など
- 免疫 多発性硬化症、ギラン・バレー症候群など
- 奇形 キアリ奇形など
- 発作性疾患 てんかんなど
- 機能性疾患 緊張型頭痛など
- 内科疾患に伴う障害 糖尿病性末梢神経障害など
- 脊椎疾患に伴う障害 変形性脊椎症、椎間板ヘルニアなど

免疫関連性ニューロパチー

1) Guillain-Barré 症候群

AIDP

AMAN (AMSAN)

Fisher症候群 など

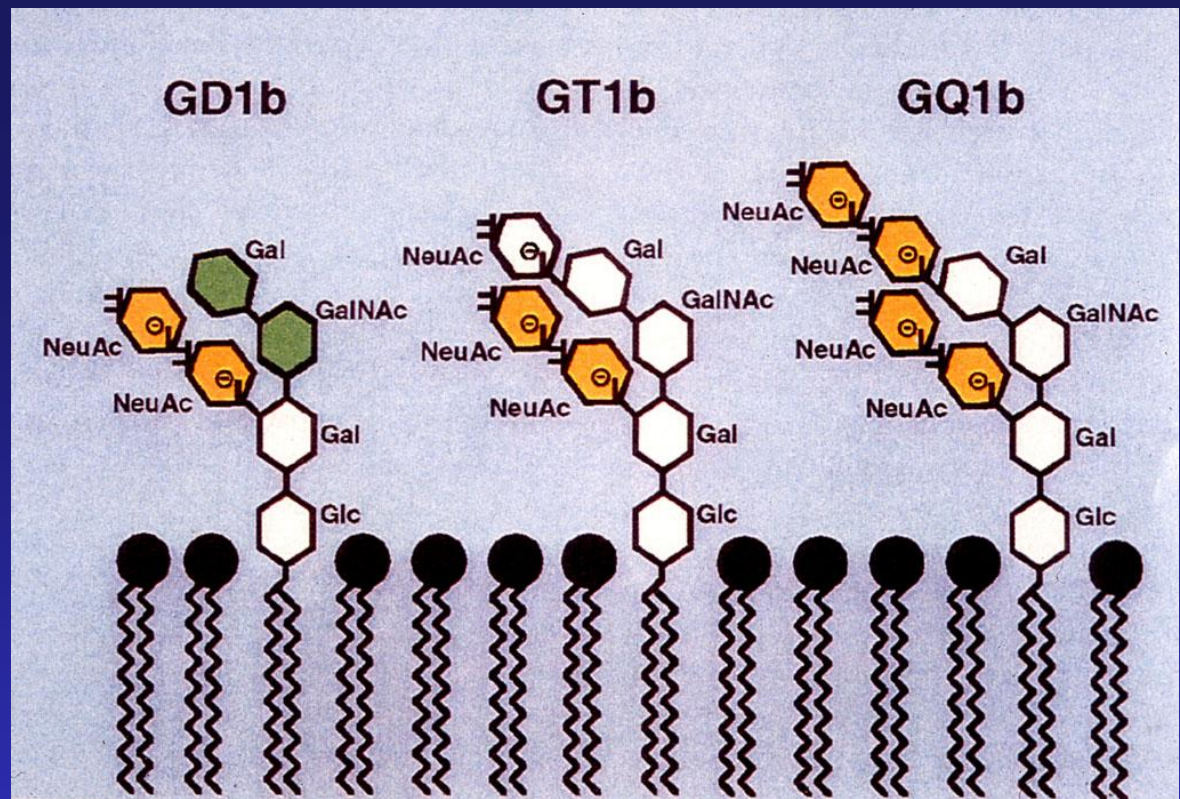
2) 慢性免疫性ニューロパチー

i) CIDP (MMNを含む)

ii) IgM パラプロテイン血症を伴う
ニューロパチー

iii) Crow-Fukase症候群

ガングリオシド



- 1) シアル酸を糖鎖に含むスフィンゴ糖脂質
- 2) 糖鎖構造に基づいて数多くの分子種
- 3) 神経組織に多く分布
- 4) 糖鎖を外へ向けて細胞表面に存在する
- 5) 分子種ごとに独特の局在を示す
→ 抗体は神経障害の分布、臨床病型、を決定する

免疫性ニューロパチーと糖脂質抗体

IgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチー

IgM M蛋白がMAGを認識 Latov et al. 1981, 1982

同じM蛋白が糖脂質SGPGを認識 Ariga et al. 1987

Multifocal motor neuropathy

IgM抗GM1抗体がみられる Pestronk et al. 1988

GBSと抗糖脂質抗体

GBSでも抗糖脂質抗体がみられる Ilyas et al. 1988

軸索障害型GBSとC.jejuniとGM1抗体 Yuki et al. 1990, 1993

Fisher症候群と抗GQ1b抗体

Fisher症候群で抗GQ1b抗体がみられる Chiba, Kusunoki, et al. 1992

GBSとガングリオシド複合体抗体

Kaida, Kusunoki, et al. 2004

免疫性ニューロパチーと抗糖脂質抗体(つづき)

Gangliosideによる神経症状

hind leg paralysis (flaccid – GD1a, rigid – GM1)

Nagai et al 1976

Galactocerebrosideによる脱髄性ニューロパチー

Saida et al. 1979

GD1bによる感覚障害性失調性ニューロパチー

Kusunoki et al. 1996

GM1による軸索障害型ニューロパチー

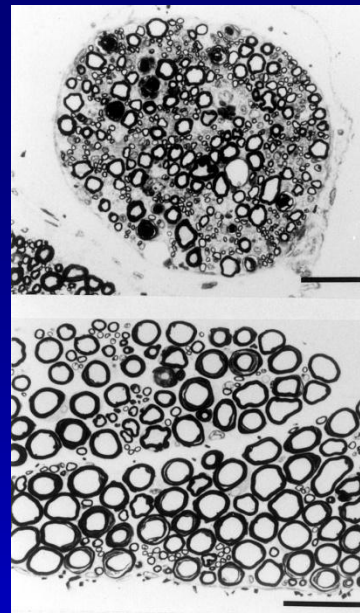
Yuki et al. 2001

抗GQ1b抗体による呼吸障害

Halstead et al. 2008



An affected rabbit



Roots(dors.,vent.)



Dorsal column

Experimental sensory ataxic neuropathy induced by sensitization with GD1b (GD1b-SAN) (Kusunoki et al. Ann Neurol, 1996)

Monospecific anti-GD1b IgG is required for induction of GD1b-SAN (Kusunoki et al. Ann Neurol, 1999)

Passive transfer of the anti-GD1b antiserum induced the pathological changes similar to those of the GD1b-SAN (Kusunoki et al. Neurosci Lett, 1999)

Apoptosis of large neurons of DRG from the affected rabbits was confirmed (Takada et al. Exp Neurol, 2008)

→ Monospecific anti-GD1b IgG causes ataxic neuropathy

GBS CQ 7-2

ギラン・バレー症候群の診断のために行うべき検査は何か.

推奨

典型例では病歴と臨床症候のみからギラン・バレー症候群の診断は可能である. しかし他疾患を除外して, 診断を確定するために, 種々の補助検査の施行が考慮される(グレードC1).

神経伝導検査を代表とする電気生理学的検査は多くの例で初期から異常がみられ, 診断の感度・特異度とも高いので施行が推奨される(グレードC1).

脳脊髄液検査は他疾患の除外のために施行が推奨される(グレードC1).

ガングリオシド抗体は診断の特異度が非常に高く, 特に診断に迷う例では施行が推奨される(グレードC1).

その他各種鑑別対象疾患に応じて必要な補助検査を追加する(グレードC1).

Fisher CQ 8-1

フィッシャー症候群診断における糖脂質抗体測定の意義は何か

推奨

血清GQ1b IgG抗体はフィッシャー症候群および関連疾患において特異的に上昇しており、診断マーカーとして非常に有用である(グレードC1)。

ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群 診療ガイドライン作成委員会

委員長

楠 進

委員

荻野 美恵子

神田 隆

桑原 聡

園生 雅弘

千葉 厚郎

野村 恭一

三井 良之

芳川 浩男

評価・調整委員

有村 公良

斎藤 豊和

祖父江 元

協力委員

飯島正博

小鷹 昌明

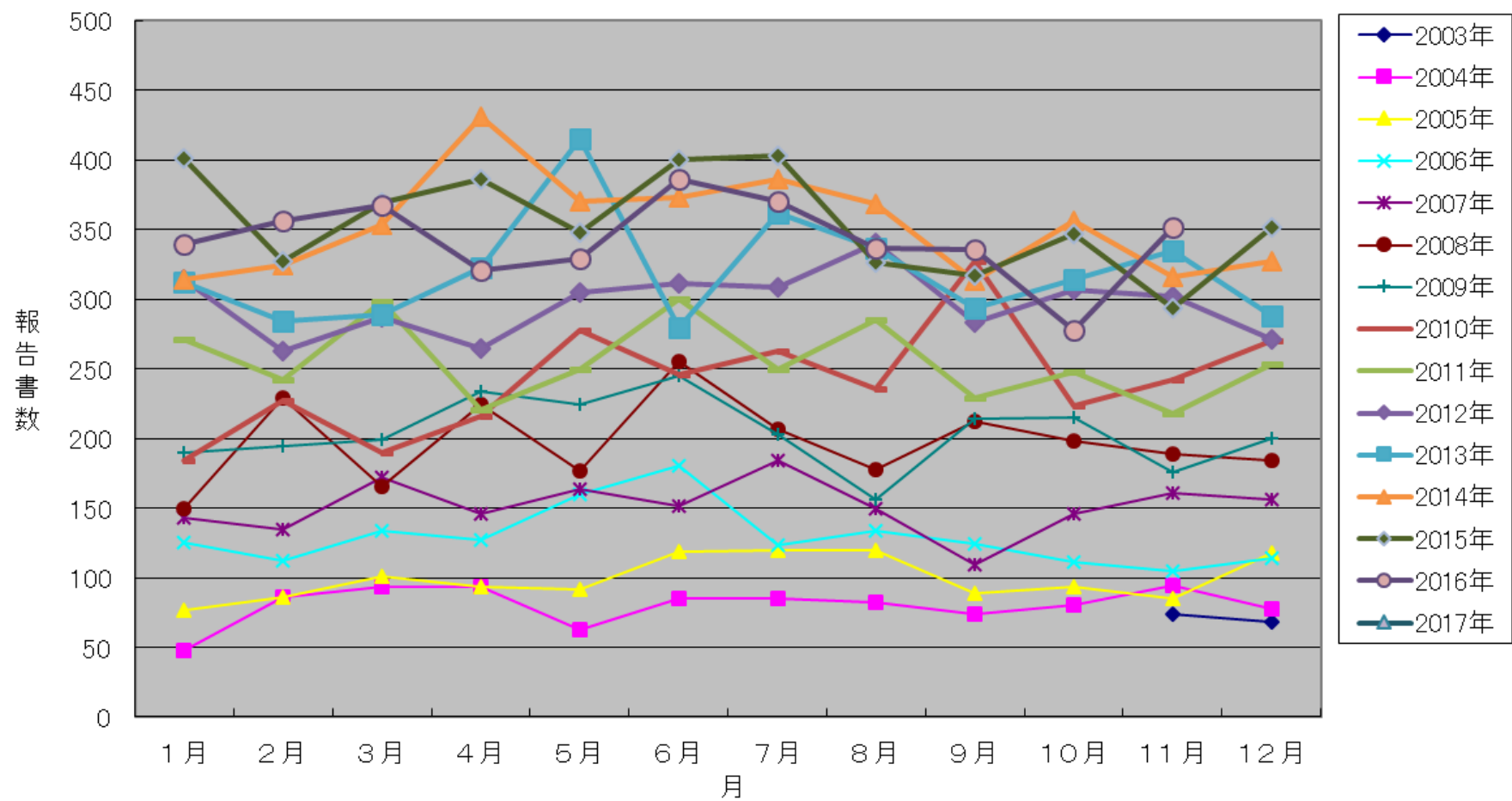
海田 賢一

横田 隆徳





抗体測定報告書数

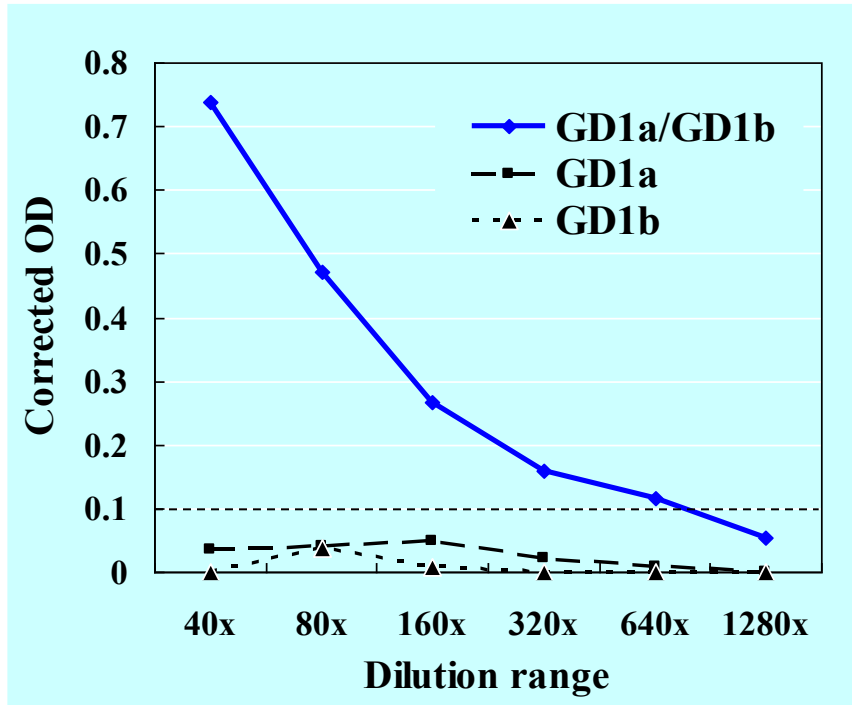


疑い病名を含めた集計(年間)

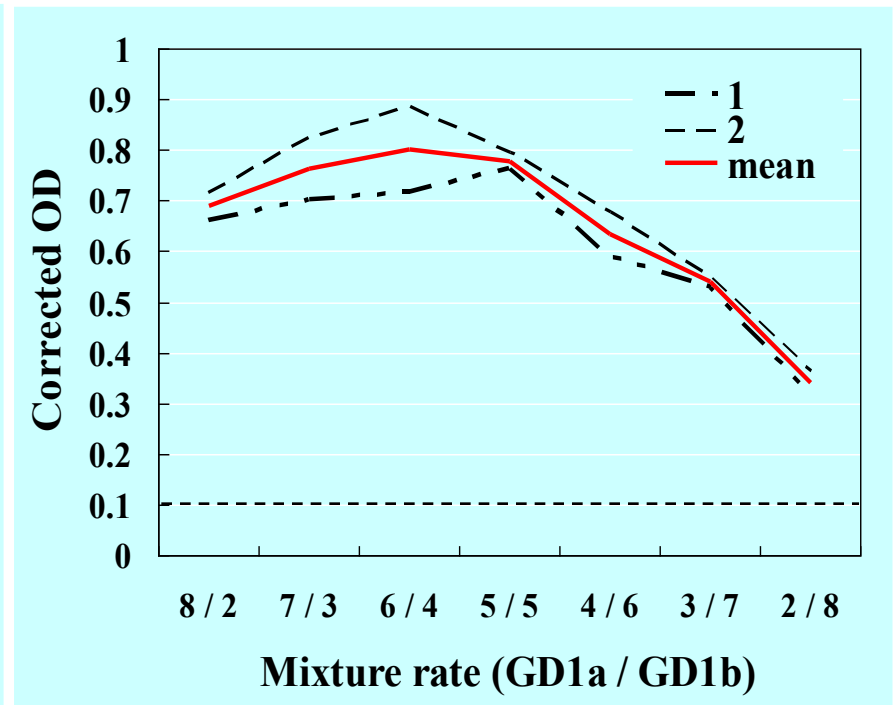
ギラン・バレー症候群	約1500件
フィッシャー症候群	約500件
ビッカースタッフ脳幹脳炎	約150件
CIDP	約700件
多巣性運動性ニューロパチー	約300件
IgM M蛋白を伴うニューロパチー	約100件

Anti-GD1a/GD1b antibody in serum of Patient A

A



B

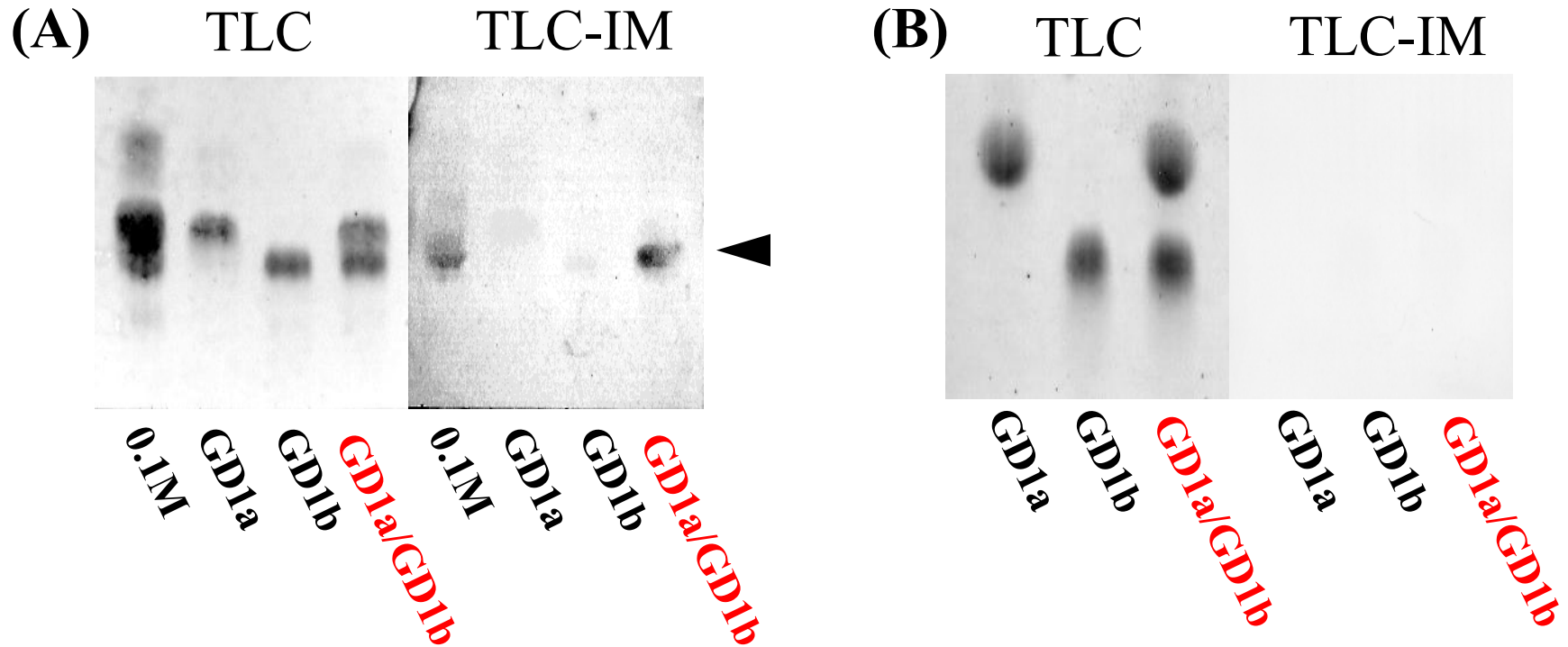


ELISA results.

(A) Serum was diluted 1:40 to 1:1280.

(B) ELISA results for various mixtures of GD1a and GD1b antigens. ELISAs were repeated twice in the same way. The corrected OD values are the highest at 6:4 and 5:5.

Anti-GD1a/GD1b antibody in serum of Patient A



TLC immunostaining : (A) 0.1M : bovine brain gangliosides obtained by extraction with 0.1M ammonium acetate). The immunostaining was seen on the overlapping portion of GD1a and GD1b (arrow head). (GD1a, GD1b: 3μg, C/M/0.2%CaCl₂·2H₂O = 50/45/10) **The antibody should recognize the epitope formed by both GD1a and GD1b.** (B) The immunostaining disappeared in the solvent system that allowed clear separation of GD1a and GD1b. (C/M/0.2%CaCl₂·2H₂O = 30/65/10)

表に記載した抗原に対する抗体を測定しました。結果は以下の通りです。

	IgM	IgG	IgG 糖脂質 +PA						
GM1	-	-	-			GalNAc-GD1a	-	-	-
GM2	-	-	-			GD1a/GD1b	未	+	未
GM3	-	-	-						
GD1a	-	-	-						
GD1b	-	-	-						
GD3	-	-	-						
GT1b	-	-	-						
GQ1b	-	-	-						
Gal-C	-	-	+						

※ 検査陰性は-で記載、空欄は未測定です。

抗ガングリオシド複合体抗体

GD1a/GD1b, GD1b/GT1b

重症GBS

GM1/GalNAc-GD1a

AMCBN

GQ1b関連複合体

Fisher、眼球運動麻痺

LM1関連複合体

AIDP, CIDP

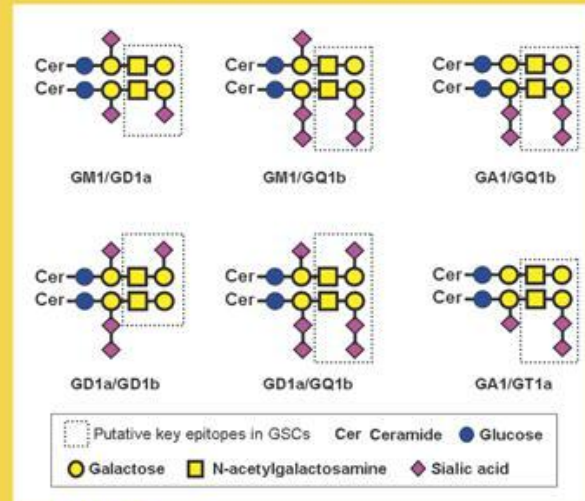


VOLUME 223, ISSUES 1–2

JUNE 2010

ISSN 0165-5728

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR NEUROIMMUNOLOGY



Journal of Neuroimmunology

EDITOR-IN-CHIEF: CEDRIC S. RAINE

Review Paper
Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes
in Guillain-Barré syndrome
and Fisher syndrome

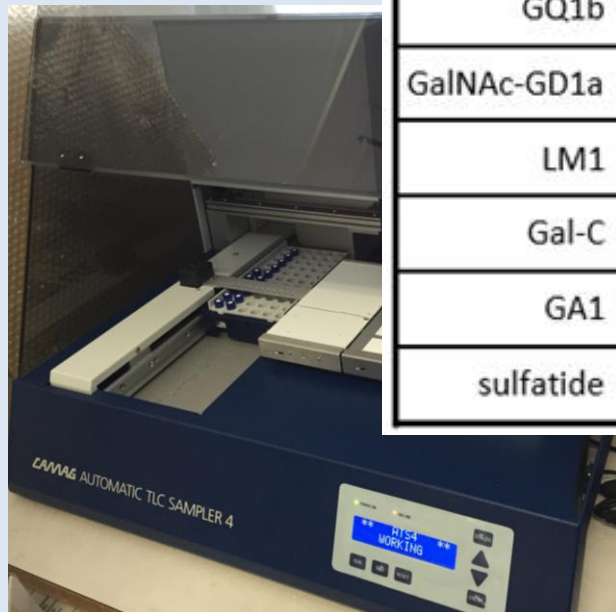
K. Kaida and S. Kusunoki

Combinatorial glycoarray

Glycolipid combinations at thin layer chromatography spotting and Because each spot, we could for methanol combination

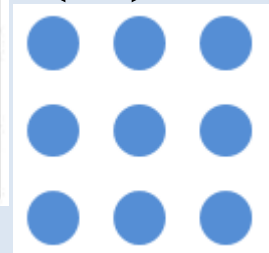
	(-)	GM1	GM2	GD1a	GD1b	GQ1b	GalNAc-GD1a	LM1	Gal-C	GA1	sulfatide
(-)	X										
GM1		X									
GM2			X								
GD1a				X							
GD1b					X						
GQ1b						X					
GalNAc-GD1a							X				
LM1								X			
Gal-C									X		
GA1										X	
sulfatide											X

parent glycolipid (Switzerland) for glass slides. from another the spot/lane was lipids and 45



○ antigens

2mm



Morikawa M, Kuwahara M, et al. J Neuroimmunol 2016; 301: 35-40.

Yoshikawa K, Kuwahara M, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5: e501.

中枢神経障害にみられる糖脂質抗体

GQ1b抗体

Gal-C抗体

ビッカーstaff脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE)

- 眼球運動障害・運動失調・意識障害を三主徴とする自己免疫疾患である。
- 症状は4週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則である。
- GQ1b抗体が高頻度に陽性となる。
- 約半数の症例で四肢筋力低下をきたし、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。また運動失調が残存することもある。

マイコプラズマ肺炎後の神経障害と抗Gal-C抗体

Kusunoki S et al: Anti-Gal-C antibody in autoimmune neuropathies subsequent to mycoplasma infection. Muscle Nerve 1995; 18:409-413

Kusunoki S et al: Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. Neurology 2001; 57:736-738

Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y, Kusunoki S.
Characterization of the neurological diseases associated with Mycoplasma pneumoniae infection and anti-glycolipid antibodies. J Neurol 2017 264:467-475

マイコプラズマ肺炎後の脳脊髄炎は、小児例が多く、
IgM 抗Gal-C抗体がみられる

まとめ

1)われわれは神経内科疾患における糖脂質抗体の測定を行ってきた。

2)糖脂質抗体はギラン・バレー症候群やIgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチーをはじめとして、免疫性末梢神経障害の診断に有用であり、ガイドラインにもその有用性が述べられている。

3)一方で、一部の免疫性中枢神経疾患でも検出されることがある。

4)測定法の改良や新たな抗原に対する抗体活性を検討することにより、今後その適用範囲はさらに広まる可能性が考えられる。

近畿大学に教授として



神経免疫学会
末梢神経学会



ご静聴、有難うございました

