

ギラン・バレー症候群で上昇する抗 GalNAc-GD1a 抗体の運動神経・筋接合部における免疫組織化学的・電気生理学的検討

長岡 匠

緒言

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、四肢筋力の低下を主徴とする末梢神経障害であり、その多くは *Campylobacter jejuni* による消化器感染や、呼吸器感染などの先行感染に続いて発症する。GBS では、発症の急性期において約 60% の患者に血清中抗ガングリオシド抗体価の上昇が認められるが、ガングリオシドの一種である N-acetylgalactosaminyl GD1a (GalNAc-GD1a、図 1) に対する抗体が陽性である場合には、純粹運動型 GBS であることが多い。近年、GBS の発症・病態に関与するイオンチャネル、あるいはガングリオシドについては様々な研究がなされており、GBS 患者血清によるナトリウムチャネルの抑制、および神経伝導の阻害などが報告されている^{a)}。一方、GBS と電位依存性カルシウムチャネル (VDCCs) との関連については明らかにされていない。本研究では、抗 GalNAc-GD1a 抗体を用いて、GalNAc-GD1a の運動神経あるいは神経・筋接合部における局在性について免疫組織化学的に評価した。さらに、抗 GalNAc-GD1a 抗体が運動神経・筋接合部における筋活動電位、および VDCCs 電流に及ぼす影響についても併せて検討した。

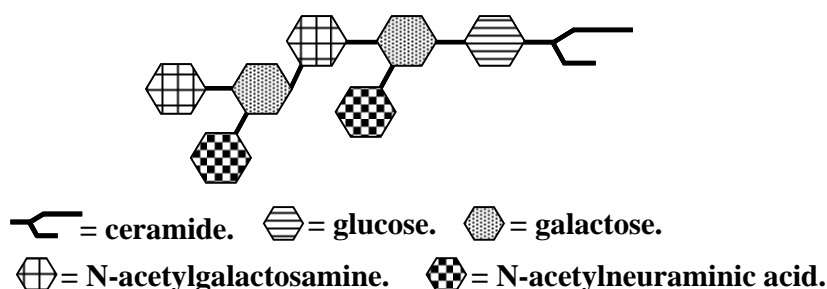


図 1 N-acetylgalactosaminyl GD1a (GalNAc-GD1a) の模式図

方法

運動神経および感覚神経よりガングリオシドをウシから単離・精製し、GalNAc-GD1a の局在性について検討した。また、Wistar 系ラットの横隔膜から薄切切片を作製し、抗 GalNAc-GD1a 抗体による免疫染色を実施して、GalNAc-GD1a の発現を α -Bungarotoxin、neurofilament 200kDa、S100 protein、Syntaxin や、VDCCs の発現部位と比較した。さらに、ラットの摘出胎児から大腿筋および脊髄を採取し、これらの細胞を共培養して作製した運動神経・筋接合部モデルを用いて、抗 GalNAc-GD1a 抗体が自発性筋活動電位に及ぼす影響、ならびに PC12 細胞の VDCCs 電流に及ぼす影響について測定した。

結果

1 GalNAc-GD1a の局在性に関する検討

ウシの運動神経および感覚神経より単離・精製したガングリオシドを薄層クロマトグラフィーで展開し、オルシノール発色させた場合には、両者の発色性に明らかな差はみられなかった。しかし、抗 GalNAc-GD1a 抗体を用いた免疫染色の結果、GalNAc-GD1a の発現は運動神経にのみ認められた。また、ラット横隔膜を用いた検討では、

GalNAc-GD1a の発現は α -Bungarotoxin、neurofilament 200kDa、S100 protein および Syntaxin の染色部位とそれぞれ一致した。さらに、神経・筋接合部において GalNAc-GD1a は、P/Q 型、N 型 VDCCs と共局在していることが明らかとなった。

2 自発性筋活動電位と VDCCs 電流に及ぼす抗 GalNAc-GD1a 抗体の影響

自発性筋活動電位に対する抗 GalNAc-GD1a 抗体の作用を、運動神経・筋接合部モデルを用いて検討した。その結果、筋活動電位の発火頻度は、抗 GalNAc-GD1a 抗体の適用により顕著に減少した（図 2）。さらに抗 GalNAc-GD1a 抗体は、PC12 細胞の VDCCs 電流を有意に抑制した。

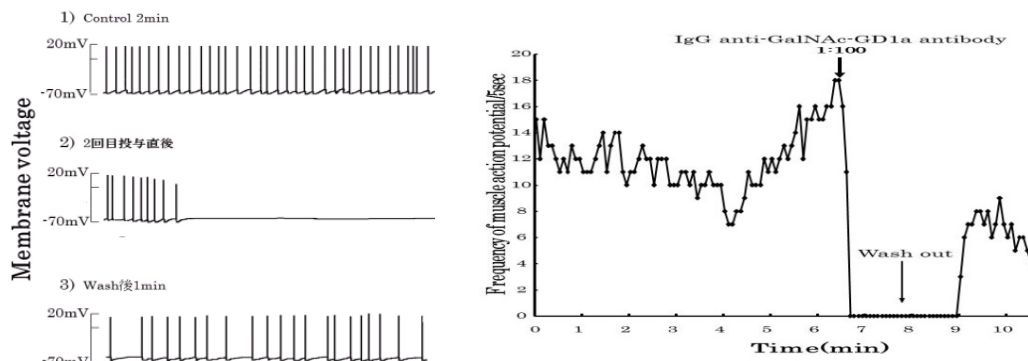
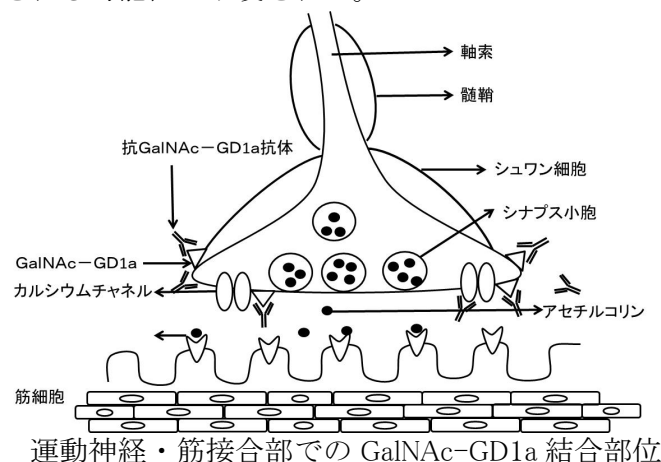


図 2 抗 GalNAc-GD1a 抗体が自発性筋活動電位に及ぼす影響

結論

GalNAc-GD1a は運動神経に局在すること、また横隔膜の神経・筋接合部では運動神経終末に局在し、筋活動電位を抑制することが明らかとなった。さらに、GalNAc-GD1a は神経・筋接合部の P/Q 型、N 型 VDCCs と共局在し、その抗体はカルシウムチャネル電流を抑制することが示された。以上の結果から、抗 GalNAc-GD1a 抗体が陽性である GBS 患者では、神経終末のカルシウムチャネルと共局在する GalNAc-GD1a に抗 GalNAc-GD1a 抗体が結合することにより、カルシウムイオンの流入障害を介して筋力低下が惹起される可能性が示唆された。



参考文献

a) Susuki K, et al. *J Neurosci.* 2007 Apr 11;27(15):3956-67

本研究の誌上发表

- 1) Nagaoka T, Hotta S, Chiba T, Utsunomiya I, Abe K, Yoshino H, Koshikawa C, Taguchi K. *Muscle Nerve.* 2012 Nov;46(5):705-10
- 2) Nakatani Y, Nagaoka T, Hotta S, Utsunomiya I, Yoshino H, Miyatake T, Hoshi K, Taguchi K. *Exp Neurol.* 2007 Mar;204(1):380-6.