

IgG anti-GM1 monoclonal antibody の運動神経・筋接合部 における免疫組織化学的・電気生理学的研究

申請者氏名 堀田 紗綾子

【論文内容の要旨】 Guillan-Barré syndrome (GBS) は、急性運動麻痺を特徴とする炎症性多発神経炎であり、呼吸器感染や下痢症状といった感染症が先行することが知られている。GBS 発症の機序として、Campylobacter jejuni (C.jejuni) のリポオリゴ糖がガングリオシドの一種である GM1 の末端糖鎖と共通する構造を有しており、C.jejuni に感染することにより産生された抗 GM1 抗体が、運動神経軸索上に存在する GM1 と交叉反応することで神経伝導障害が惹起されることが報告されている。しかしながら抗 GM1 抗体の神経・筋接合部での役割についての詳細な報告はなかった。申請者は、IgG 抗 GM1 モノクローナル抗体（抗 GM1 抗体）の神経伝導に及ぼす影響を電気生理学的に、また神経組織に対する結合性を免疫組織化学的に検討した。

まず *in vitro* の神経・筋接合部モデルにおいて、抗 GM1 抗体 (1:100) が自発性筋活動電位 (AP) を有意に抑制すること、一方 GM1 の生合成に必要な GM2 合成酵素をロックダウンしたモデルにおいては抗 GM1 抗体による AP の抑制はみられないことを見出した。これにより、抗 GM1 抗体はガングリオシドとしての GM1 に結合し、AP を抑制していることを明らかにした。また N-type Voltage-gated calcium channels (VGCCs) の阻害剤を前処置した場合、抗 GM1 抗体 (1:100) による AP 抑制作用は顕著に減弱した。このことから、抗 GM1 抗体による AP 抑制作用には N-type VGCCs が関与していることを見出した。横隔膜神経・筋接合部標本を用いた免疫組織化学的検討では抗 GM1 抗体はプレシナプスの神経軸索に発現する NF と重なって染色された。さらに、シュワン細胞およびシナプス小胞のマーカーである S100, Syntaxin の発現部位とも相同性が認められた。しかし、アセチルコリン受容体に結合する α -BuTx と、抗 GM1 抗体の結合部位は一致しなかった。

以上、本研究の結果、抗 GM1 抗体が軸索やシュワン細胞といった神経のプレシナプス側の構成要素と結合することが明らかにした。また、N-type VGCCs に結合し、N-type VGCCs を介して AP を抑制することを示した。

【審査結果の要旨】 本成果は神経・筋接合部における抗 GM1 抗体の作用部位を明らかにし、GBS 発症の病態を解明している。論文の構成も論理的になされている。以上の結果本論文は博士の授与に値するものと判定した。

平成27年3月11日

(主査) 堀口よし江

(副査) 濱本知之

(副査) 渡邊善照