

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590446

研究課題名(和文)

オリゴ糖複合体形成に伴う分子相同性：カンピロバクター感染後性神経疾患での証明

研究課題名(英文)

New model of molecular mimicry by bacterial molecule complex formation

研究代表者

古賀 道明 (KOGA MICHIAKI)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60383014

研究成果の概要(和文)：

カンピロバクター腸炎後ギラン・バレー症候群(GBS)の発症機序に関して研究を行った。その結果、少なくとも一部のカンピロバクター菌株では、GM1様LOSとGD1a様LOSの両方を有し、両者が菌体上で複合体を形成することでGM1b様の構造が新たに作りだされ、その結果、抗GM1bが患者血中に産生され、これが末梢神経上に発現するGM1bと結合することでGBSを発症していることが示唆された。つまり、「ひとつのオリゴ糖では相同性を示さず、複数のオリゴ糖がクラスターを形成することで新しい構造を作り出され、分子相同性を示しうる」という、新たなパラダイムの傍証を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：

Campylobacter jejuni is a leading cause of Guillain-Barré syndrome (GBS), a postinfectious autoimmune polyneuropathy. We assumed that complex formation of GM1- and GD1a-like lipo-oligosaccharides (LOSs) on the bacteria makes the organisms express new structure, as a result generating autoantibody which has different reactivity from antibodies specific for each ganglioside. Autoantibody against mixture of GM1 and GD1a (cM1/D1a) was detected in 14 (25%) of 57 GBS patients from whom *C. jejuni* strains carrying both GM1- and GD1a-like LOSs had been isolated, being more frequent than those whose isolates carrying only GM1 (1/11, 9.1%) or neither epitopes (5/51, 9.8%). All of these patients had higher titer of anti-GM1b IgG antibody, and absorption study showed that anti-GM1b and anti-cM1/Da antibodies were absorbed by GM1/GD1a-like LOS. Furthermore, these absorptions were lost when we used LOS as absorber after treatment with neuraminidase from *Arthrobacter ureafaciens*, which converts GM1/GD1a-like structure to GM1-like one. These findings strongly suggest that target structure for anti-cM1/D1a antibody mimics GM1b ganglioside, which has structurally different sugar sequence from GM1 and GD1a, but could also be directed for as target antigen for autoantibody in GBS. This is the first example demonstrating that complex formation of bacterial structures is another way to make molecular mimicry in autoantibody production.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度	0	0	0

年度	0	0	0
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：免疫学、分子微生物学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）

キーワード：分子相同性、ガングリオシド、カンピロバクター、ギラン・バレー症候群

1. 研究開始当初の背景

微生物と生体組織成分との間に存在する分子相同性により発症すると考えられている自己免疫疾患は多いものの、証明された例は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、分子相同性の重要性を示す新たなパラダイムとして、複数の病原体成分が複合体を形成することで、はじめてヒト生体組織との間に分子相同性を有する構造が作り出され、自己免疫疾患が惹起されることを、*Campylobacter jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群 (GBS) を例にして証明することが目的である。

3. 研究の方法

- (1) *C.jejuni* が分離培養された GBS 119 例を対象に、血中自己抗体 (= 抗ガングリオシド抗体) を測定。
- (2) GBS 患者の糞便より分離培養された *C.jejuni* のリポオリゴ糖 (LOS) 上に存在するガングリオシド・エピトープを、モノクローナル抗体を用いて検討。
- (3) *C.jejuni* 腸炎後 GBS で検出される抗ガングリオシド抗体が、菌体 LOS と交差反応性を有するか吸収試験で検討。

4. 研究成果

- (1) 糞便より *C.jejuni* が分離培養された GBS 119 例中 20 例 (17%) で GM1 と GD1a とによるガングリオシド複合体に対する IgG 抗体 (抗 GM1/GD1a 複合体抗体) が検出された。健常者 105 例や疾患対照患者 83 例では本抗体はいずれも陰性であった。さらに、抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性例のなかでも、単独の GM1 や GD1a に対する IgG 抗体が陰性である例は 5 例存在した。これら 5 例全例で、GM1 や GD1a とは異なる糖鎖構造を有する GM1b に対する IgG 抗体が検出された。
- (2) *C.jejuni* 119 株中、GM1 と GD1a エピトープの両方を発現している菌株が 57 株見つかった。その 57 株が分離された患者中 14 例 (25%) で GM1 と GD1a による複合体に対する IgG 抗体が血中に検出された。さらに、GM1・GD1a

複合体抗体陽性の 14 例全例で IgG 抗 GM1b 抗体が検出された。

- (3) 検出された血中 IgG 抗 GM1b 抗体力価・抗 GM1/GD1a 複合体抗体力価は、GM1・GD1a 様 LOS で吸収処理を行うことで有意に低下した。吸収体として用いる GM1・GD1a 様 LOS を、*Arthrobacter ureafaciens* 由来ノイラミナーゼを界面活性剤存在下で反応させ、GD1a 様構造は全て GM1 様 LOS へ変換させることで、抗 GM1/GD1a 複合体抗体は吸収されなくなることが確認された。
- (4) 以上より、少なくとも一部の *C.jejuni* 菌株では、GM1 様 LOS と GD1a 様 LOS の両方を有し、両者が菌体上で複合体を形成することで GM1b 様の構造が新たに作りだされ、その結果、抗 GM1b が患者血中に産生され、これが末梢神経上に発現する GM1b と結合することで GBS を発症していることが示唆する。つまり、「ひとつのオリゴ糖では相同性を示さず、複数のオリゴ糖がクラスターを形成することで新しい構造を作り出され、分子相同性を示しうる」ことの傍証を得ることができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 27 件)

- ① 西原秀昭, 小笠原淳一, 古賀道明, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田 隆: IgG4 関連自己免疫性膵炎による膵腫大を呈した POEMS 症候群. 臨床神経 2011 (印刷中): 査読有
- ② 古賀道明, 神田 隆: 免疫性末梢神経障害の抗体療法. 神経治療 2011 (印刷中): 査読無
- ③ 古賀道明: 自律神経性ニューロパチーの疾患の拡がり、疾患概念とその異同. 自律神経 2011 (印刷中): 査読無
- ④ Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K,

- Kanda T: A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2011; 300: 19-22: 査読有
- ⑤ 古賀道明, 神田 隆: ギラン・バレー症候群: 診断までの神経学的考え方. *臨床と研究* 2010; 87: 838-842. 大道学館出版部(福岡): 査読無
- ⑥ 古賀道明, 神田 隆: 末梢神経疾患の分類と診断. *からだの科学* 2010; 265: 142-147. 日本評論社(東京): 査読無
- ⑦ 古賀道明: ニューロパチー. *内科* 2010; 105 (6) 増大号: 1382-1386. 南江堂(東京): 査読無
- ⑧ 古賀道明: Guillain-Barré 症候群. *内科* 2010; 105 (6) 増大号: 1394. 南江堂(東京): 査読無
- ⑨ 古賀道明: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. *内科* 2010; 105 (6) 増大号: 1394. 南江堂(東京): 査読無
- ⑩ 古賀道明, 神田 隆: 薬剤性ニューロパチー. *神経内科* 2010; 72: 361-365. 科学評論社(東京): 査読無
- ⑪ 古賀道明: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの病態機序. *内科* 2010; 105; 797-799. 南江堂(東京): 査読無
- ⑫ 柏村陽子, 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来 清, 神田 隆: Thalidomide 単独投与が奏効し、血中 M 蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例. *神経治療* 2010; 27: 585-590. 査読有
- ⑬ 春木明代, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 根来清, 神田隆: 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素(VLCAD)欠損症の 22 歳女性例に対する食事療法の試み. *臨床神経学* 2010; 50; 3: 172-174. 査読有
- ⑭ Koga M, Takahashi T, Kawai M, Negoro K, Kanda T. Neuromyelitis optica with HTLV-1 infection: Different from acute progressive HAM? *Intern Med* 2009; 48: 1157-1159. : 査読有
- ⑮ Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N: A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol* 2009; 256: 1899-1905. : 査読有
- ⑯ 柏村陽子, 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来 清, 神田 隆: 顔面を含まない半身の温痛覚障害のみを呈した延髄外側梗塞の 67 歳男性例. *臨床神経* 2009; 49: 262-266: 査読有
- ⑰ 春木明代, 田中信一郎, 古賀道明, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 急速進行性 HTLV-1 associated myelopathy 様の症状を呈し、後に成人 T 細胞白血病を発症した 79 歳女性例. *日老医雑誌* 2009; 46: 184-187: 査読有
- ⑱ 古賀道明, 神田 隆: 多発性硬化症の病態と治療: 症候と神経学的所見. *カレントセラピー* 2009; 27: 27-31. ライフメディコム(東京): 査読無
- ⑲ Tagami S, Susuki K, Takeda M, Koga M: A fulminant case of Guillain-Barré syndrome with poor recovery and depression following *Haemophilus influenzae* infection. *Psychiat Clin Neurosci* 2008; 62: 486: 査読有
- ⑳ Mori M, Koga M, Yuki N, Hattori T, Kuwabara S: Bickerstaff's brainstem encephalitis after an outbreak of *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 143-146: 査読有
- ㉑ Jacobs BC, Koga M, van Rijs W, Geleijns K, van Doorn PA, Willison HJ, Yuki N. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2008; 194: 181-190: 査読有
- ㉒ Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; 255: 674-682: 査読有
- ㉓ 安部真彰, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 嚥下障害, 拘束性換気障害を呈した diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *脳神経* 2008; 60: 171-174: 査読有
- ㉔ 前田敏彦, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 古賀道明, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 腓腹神経の Schwann 細胞・神経周膜細胞胞体内に脂肪沈着を認める軸索障害型感覚ニューロパチー. *末梢神経* 2008; 19: 81-86: 査読無
- ㉕ 清水文崇, 川井元晴, 古賀道明, 小笠原淳一,

根来 清, 神田 隆: 腰椎圧迫骨折を契機に増悪した左下肢有痛性筋痙攣に対し交感神経節ブロックを奏功した 70 歳男性例. 臨床神経 2008;48:733-736: 査読有

- ②⑥ 清水文崇, 小笠原淳一, 古賀道明, 木村明代, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 広範な大脳病変を呈し, 脳生検組織を用いた PCR 法により確定診断に至った遷延性単純ヘルペス脳炎の 61 歳女性例. 脳神経 2008;60:1475-1480: 査読有
- ②⑦ 古賀道明, 神田 隆: 髄膜炎の臨床: 高齢発症の一例を通して. 臨床と研究 2008;85:293-297: 査読無

[学会発表] (計 10 件)

- ① 古賀道明, 川井元晴, 高橋利幸, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: Neuromyelitis optica 発症における感染症の関与. 第 51 回日本神経学会総会. 東京 (東京国際フォーラム), 2010 年 5 月 20-22 日.
- ② 古賀道明, 川井元晴, 高橋利幸, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 視神経脊髄炎の発症における感染症の関与. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京 (日経ホール), 2010 年 3 月 17-19 日.
- ③ 古賀道明, 楠 進, 山村 隆, 神田 隆: ビッカーstaff型脳幹脳炎の本邦における実態把握と病態解明にむけた研究. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野平成 21 年度研究成果発表会. 東京 (学術総合センター), 2010 年 3 月 12 日.
- ④ 古賀道明, 川井元晴, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 視神経脊髄炎の発症における感染症の関与. 第 13 回山口臨床ウイルス研究会. 宇部 (宇部全日空ホテル), 2010 年 3 月 4 日.
- ⑤ 古賀道明, 山城知恵美, 高橋正樹, 神田 隆: サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台 (仙台国際センター), 2009 年 5 月 20-22 日.
- ⑥ 古賀道明, 山城知恵美, 高橋正樹, 神田 隆: サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与. 第 21 回日本神経免疫学会学術集会. 大阪 (大阪国際会議場), 2009 年 3 月 12-13 日.

- ⑦ 古賀道明, 山城知恵美, 高橋正樹, 神田 隆: サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 20 年度班会議. 東京 (都市センターホテル), 2009 年 1 月 28-29 日.
- ⑧ 古賀道明, 結城伸泰, 神田 隆: GQ1b-seronegative Fisher 症候群における血清学的検討. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜 (パシフィコ横浜), 2008 年 5 月 15-17 日.
- ⑨ 古賀道明, 結城伸泰, 神田 隆: GQ1b-seronegative Fisher 症候群における血清学的検討. 第 20 回日本神経免疫学会学術集会. 新潟 (ホテル新潟), 2008 年 4 月 17-18 日.
- ⑩ 古賀道明, 結城伸泰, 神田 隆: GQ1b-seronegative Fisher 症候群における血清学的検討. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 19 年度班会議. 東京 (都市センターホテル), 2008 年 1 月 23-24 日.

[図書] (計 4 件)

- ① 古賀道明: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. 今日の治療指針 2012 年版: 私はこう治療している (印刷中)
- ② 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: アザチオプリン. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010; 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会 編. 59-67. 医学書院 (東京) 医学書院 (東京)
- ③ 古賀道明, 神田 隆: 多巣性運動ニューロパチー. 神経疾患最新の治療 2009-2011 (小林祥泰, 水澤英洋編). 2009:261-263. 南江堂 (東京).
- ④ 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: アザチオプリン. 多発性硬化症治療の診断と治療 (吉良潤一編集). 2008:174-179, 新興医学出版社 (東京).

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

古賀 道明(KOGA MICHIAKI)
山口大学・医学部附属病院・講師
研究者番号:60383014

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし