

分子相同性による自己免疫病の発症機序

¹ シンガポール国立大学 医学部 内科○結城 伸泰¹

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、風邪をひいたり、下痢をしたりした1、2週後に、四肢の筋力低下が始まり、1、2週にわたって進行し、腱反射が消失する。演者は、平成元年に下痢を前駆症状とした GBS 患者を受け持ち、その先行感染因子が下痢症や食中毒の主要な起因菌の *Campylobacter jejuni* であることを突き止めた。*C. jejuni* 腸炎後に、GM1 ガングリオシドに対する IgG クラスの自己抗体が上昇し、ミエリンではなく、軸索が傷害される、GBS のサブグループが存在することを報告した。下痢を前駆症状とした GBS から分離された *C. jejuni* の菌体外膜を構成するリポオリゴ糖 (LOS) が GM1 類似構造を有することを明らかにした。GM1、*C. jejuni* LOS をウサギに感作し、臨床的にも、免疫学的にも、病理学的にも、ヒトの病気と一致する疾患モデルを樹立することに成功し、新しい治療法の開発に役立てることができるようになった。これまで自己免疫病発症における分子相同性の研究は、ペプチドに対する自己反応性 T 細胞に主として目が向けられていたため、分子相同性仮説の立証には至らなかった。しかしながら、疫学的な関係が確立している *C. jejuni* と GBS で、糖脂質の糖鎖に対する自己抗体という別の着眼点から切り込むことにより、完全に証明することができた。糖鎖相同性により自己免疫病が発症し得るという新しい概念が、他の原因不明の自己免疫病の解明にも役立つことを期待している。

フィッシャー症候群 (FS) は、咽頭痛などの上気道炎症状や下痢の1、2週後に発症する、急速に外眼筋麻痺、小脳性運動失調、腱反射消失を3主徴とする病気である。FS 100人のうち5人が、経過中両手、両足の筋力が弱くなり GBS に進展することから、FS は GBS の亜型と捉えられてきた。FS では、GQ1b に対する IgG クラスの自己抗体が検出される。抗 GQ1b 抗体は、GT1a にも反応することから、GQ1b と共通する末端のジシアル基がエピトープとして重要である。FS の2割で、*C. jejuni* 腸炎が先行する。患者から分離された *C. jejuni* の LOS を分析したところ、GQ1b そのものではなく、GT1a 様構造が確認された。*C. jejuni* 腸炎後 FS の発症機序は、GT1a 様 LOS を有する *C. jejuni* に感染し、IgG クラスの抗 GQ1b 抗体産生が誘導されて、動眼神経や筋紡錘に豊富に発現している GQ1b に結合して、発症すると考えられる。最近の研究により、*C. jejuni* の遺伝子の多型により、LOS の構造と自己抗体が決まり、GBS になったり、FS になったりすることが明らかとなった。「感染微生物の遺伝子多型が、自己免疫病患者の臨床像まで規定してしまう」という、新しいパラダイム提出に至った。

参考文献 Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barre syndrome. *New Engl J Med* 2012;366:2294-2304.