

難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 吉良 潤一

疾患名； ギラン・バレー症候群（GBS）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当 時）	内容	備考
1	平成 3 年 西谷弘	GBS の発症に特定の <i>Campylobacter jejuni</i> (Penner 9 型) が関与していることを発見。	P141-144
2	平成 7 年 高守正治	GD1b により感作したウサギは、深部感覚障害による失調性ニューロパチーを発症することを発見。	P87-89
3	平成 11 年 納光弘	ウシ脳ガングリオシドおよび GM1 により感作したウサギは、軸索障害型運動ニューロパチーを発症することを発見。	P76-78
4	平成 8 ~ 13 年度 納光弘	GBS の発症に <i>Campylobacter jejuni</i> ( <i>C. jejuni</i> )、cytomegalovirus (CMV) など多くの細菌、ウイルスによる前駆感染が関与していることを証明した。	P27-29(H8) P61-63(H10) P71-75(H11) P105-106(H12)
5	平成 8 ~ 13 年度 納光弘	GBS の先行感染としてもっとも頻度の高い <i>C. jejuni</i> のリポ多糖に GM1 ガングリオシド様の構造があり、分子相同性により抗ガングリオシド抗体が誘導されることを発見。	P30-32(H8) P67-69(H9) P61-65(H10)
6	平成 7 年 高守正治 平成 11 年 納光弘	GBS の病型により抗ガングリオシド抗体の特異性が異なることを発見。抗 GD1b 抗体は感覚性 GBS に、抗 GM1 抗体は純粹運動型 GBS に関与することを証明。	P87-89(H7) P76-78(H11)
7	平成 15 ~ 16 年度 吉良 潤一	<i>C.jejuni</i> 感染後 GBS の約 50% で <i>C. jejuni</i> 由来 C-Dps 蛋白に対する抗体が見出されることを発見し、C-Dps 蛋白が sulfatide を介して神経細胞体や髄鞘に結合し、障害作用を持つことを明らかにした。	P134-135(H15) 抄録集 (H16) P132-133
8	平成 15 年度 吉良 潤一	電気生理学的に脱髄型を呈する GBS 患者の髄液中に抗 <i>Helicobacter pylori</i> 空胞化毒素 (VacA) 抗体が検出されることを見出した。	P136-138

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1 昭和 55 年度 里吉栄二郎	GBS 患者血清に in vivo 脱髄活性があることを発見。	P154-158
2 平成 5-7 年度 高守正治	GBS の先行感染として <i>C. jejuni</i> があり、 <i>C. jejuni</i> は軸索型 GBS を誘導することを発見し、本病型では抗 GM1 抗体が高率に陽性となることを明らかにした。	P221-227(H5) P181-183(H6) P123-124(H7)
3 平成 7 年 高守正治	GD1b を用いた感作により失調性感覚性ニューロパチーの動物モデルの作成に成功した。	P87-89
4 平成 12 年度 納光弘	ウシ脳グングリオシドを用いてウサギを感作することで軸索型 GBS 動物を樹立した。	P111-113
5 平成 12 度 納光弘	マイコプラズマ先行感染では抗 Gal-C 抗体の陽性率が高いことを明らかにした。	P105-106
6 平成 12-13 度 納光弘	軸索型ギラン・バレー症候群における神経伝導ブロックの機序は、運動神経の神経終末部における Na チャネルの機能障害によることを明らかにした。	P107-110(H12) P121-123(H13)
7 平成 15 年、 吉良潤一	脱髄型 GBS 患者から分離・培養した <i>H. pylori</i> から検出された <i>VacA</i> の遺伝子配列の相同性検索の結果、ヒト Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPase subunit、ミエリン P0 蛋白に部分的相同性をもつ配列が存在することを明らかにした。	P136-138

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	GBS は急性発症、单相性の経過をとる疾患であり、再発することは極めてまれである。先行感染があったときに発症を予測することは現時点では不可能である。したがって、発症の予防も不可能である。	
2		
3		

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1 平成 5-7 年度 高守正治	免疫グロブリン大量静注療法の導入がなされ、血漿交換療法と同等の治療効果が認められた。本療法は、血漿交換療法施行時に機器が必要なく、静脈内投与のみの単純な療法であり、全ての医療機関で簡便に使用可能であり、若年者から高齢者までの全年齢層の GBS 患者の急性期治療に適応され、安全性も確立されその効果は計り知れないものとなった。	P236-239(H5) P204-205(H6) P123-124(H7)
2 平成 8-13 年度 納 光弘	血液浄化療法の開発、特に単純血漿交換療法、二重膜ろ過療法、免疫吸着療法の臨床応用により、著しい運動麻痺の進行阻止、改善の迅速化が見られた。	P33-35(H8) P75-77(H9) P102-104(H12) P99-101(H13)
3 平成 15 年度、 吉良潤一	フィッシャー症候群において、免疫グロブリン療法が症状の回復開始までの期間を短縮することを示した。	P142-143.

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		国際的な観点から見ても現時点での根本治療の開発はない。	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1996	わが国のC.jejuni腸炎後の急性軸索型GBSの報告に端を発し、急性運動性軸索型ニューロパチー(Chinese paralytic syndromeを含む)との異同が検討され、軸索型GBSの存在が世界的に広く認められるようになった。原因の解明、発症機序にわが国の果たした役割は極めて大きい。	Ann Neurol 39: 17-28
2	1993	GBS患者から分離されたC.jejuniリポ多糖体はGM1様構造を有することを見出し、抗ガングリオシド抗体が分子相同性により誘導されることを明らかにした。	J Exp Med 178: 1771-1775.
3	2001	軸索型GBS動物モデルが作成された。	Ann Neurol 49: 712-720
4	2002	軸索型GBSの神経伝導ブロックが神経終末のNaチャネルの障害によることが発見された。	Ann Neurol 52: 180-187

(2) 発症機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1992	GM1 epitopeは神経筋接合部前シナプス、Ranvier絞輪、脊髄運動ニューロンに存在することが証明され、抗GM1抗体が補体存在下でNa channelをblockし、伝導blockの一機序が解明された。C.jejuniの菌体は、GM1のみでなく、種々のGGD様構造を有することが明らかとなり、抗GD1抗体などの出現も説明し得る。	Ann Neurol 32: 487-493
2	1993	GBSから分離された病原体(C.jejuniら)と神経構成成分の分子相同性の存在を分子レベルでわが国の研究班が明らかにした。また海外ではIgM抗GM1抗体がC.jejuniのリポ多糖に結合すること、吸収試験でC.jejuni菌体がGM1 epitopeを有することが証明された。	J Exp Med 178:1771
3	1995	糖鎖に対する抗体産生には一般にT細胞は関与せず、IgMからクラススイッチしてもIgG2が主体であるが、GBSではGM1に対するIgG抗体のサブクラスはIgG1、3であり、このパターンはペプチドなどのT細胞依存性抗原に対して見られる。このサブタイプは補体、細胞が結合しやすく、GM1様リポ多糖に対する抗体産生にT細胞の関与があることが考えられた。	J Neuroimmunol 60: 161-164

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		現時点では、GBSの発症を予測することが不可能であるため、発症を予防するという観点からの研究は世界的にもなされていない。	
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1992	血漿交換療法のなかでも二重膜ろ過、免疫吸着療法はわが国では欧米に先行するかたちで日常診療に使用され、進行阻止、改善に貢献している。欧米では、血漿交換療法の相互間の比較試験の結果成績はない。	N Eng J Med 326: 1123
2	1997	免疫グロブリン療法は欧米にて開発され、わが国でも、血漿交換療法とのランダム割付比較試験が行われ、血漿交換療法と同等の結果が得られ、現在幅広く治療法として使用されている。	Lancet 349:225-230
3	2004	副腎皮質ステロイド剤による治療効果は否定され、さらに免疫グロブリン療法にステロイドの併用療法でも単独の免疫グロブリン療法とで差異は見られなかった。	Lancet 363: 192

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1992	免疫グロブリン大量静注療法がギラン・バレー症候群の治療に有効である。	N Engl J Med 326: 1123
2	1997	免疫グロブリン大量静注療法と血漿交換はGBSの治療に同程度に有効であり、併用効果はみられない	Lancet 349: 225

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可 能性	今後の研究 スケジュール
1	<p>液性免疫反応の面から糖脂質及びそれに関連する物質に対するB細胞の反応は、GBSの病態に深く関与しており、今後はB細胞の免疫寛容がいかにして破綻するかの研究が求められる。抗ガングリオシド抗体と病理との関連性の確立が求められる。</p> <p>抗ガングリオシド抗体の末梢神経障害の作用機序の解明が望まれる</p>	あり	現在研究班で進行中
2	<p>細胞性免疫反応からのアプローチ</p> <p>炎症性脱髄性変化を動物実験(Experimental allergic neuritis, EAN)を用いて細胞性免疫の面からアプローチする。特にleukocyte, endothelial adhesion receptor, chemokine receptorの発現から検討する。これらのcomponentを解析することにより、神経内の炎症の病態、また脱髄の機序に入り込むことが出来る。またmacrophageの神経内での動態の解析が重要となる。脱髄の結果による二次性Waller変性にもmacrophageが関与しており、早期の神経内での動きの解明が重要である。</p> <p>Tリンパ球も病巣で重要な役割を行っているが、その実態はまだ大部分が未解明であり、今後の重要な検討課題である。</p>	あり	現在研究班で進行中
3	<p>免疫遺伝的背景など宿主因子の解明</p> <p>HLA含む様々な免疫遺伝的因子と疾患感受性の関連を明らかにすることが今後の重要課題である。</p>	あり	今後、研究班で多施設共同研究を実施することが望まれる

( 2 ) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	GBS の発症を規定する遺伝的素因の解明	あり	研究班員による多施設共同研究による遺伝子多型の解析を行う。
2	先行感染出病原体由来蛋白質による直接的な神経障害機序の解明、細菌由来蛋白と宿主由来蛋白の交差反応性による自己免疫現象の誘導の解明。	あり	クローニングされた細菌由来蛋白質を用いた in vivo、in vitro の解析が進行中。
3	細胞性、液性免疫の両面からのアプローチ GBS における自己反応 T 細胞異常の解析、活性化 T 細胞の血液 神経関門の侵入様式、サイトカイン・ケモカインの病巣局所での動態、自己抗体による脱髄、軸索変性への作用機序を解明する。	あり	現在研究班で進行中。サイトカイン・ケモカイン、自己抗体については今後とも大きな進歩が期待できる。
4	神経伝導ブロック機序の電気生理学的アプローチによる解析。	あり	現在研究班で進行中

( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	早期診断・治療のための一次医療機関と専門施設の連携システムの構築	あり	一次医療機関への啓蒙活動、連携システムの確立を行う。
2	GBS の動物モデルを用いて新規治療法の開発を行う。 cyclooxygenase-2 inhibitor、limomide (Quinolin-3-carboxamide)、neurotrophic factor (BDNF、leukemia inhibitory factor 等)、抗ケモカイン、抗ケモカイン受容体療法の治療効果を動物モデルで検証する。	あり	一部、研究班で進行中
3	各種血漿交換の方法や、各種免疫療法の併用による治療効果を臨床で検証する。	あり	研究班員施設による共通したプロトコールによる検証を行う。



#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	本疾患は単相性の経過をとるため長期にわたる外来での治療継続の必要性はない。			
2	発症早期の重症化のマーカーを見出し、重症化例に対する有効な治療戦略を確立する。	あり		現在進行中