

## ギラン・バレー症候群の原因となる自己抗体を発見

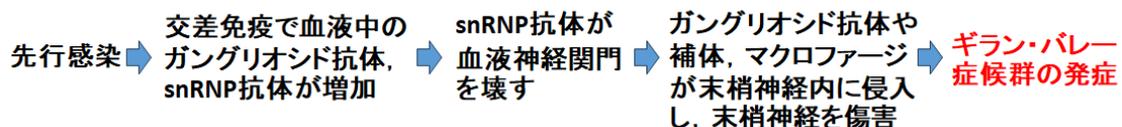
### 【発表のポイント】

- ・ギラン・バレー症候群の発症原因となる蛋白（自己抗体）として、患者さんの血液中に snRNP 抗体を同定しました。
- ・同抗体は血液神経関門を壊すことで、ギラン・バレー症候群の発症に関与すると考えられます。
- ・同抗体はギラン・バレー症候群の診断マーカーとしての利用が今後期待されます。
- ・血液神経関門を人為的に弱め、末梢神経を修復する薬剤（神経栄養因子やモノクローナル抗体）を末梢神経内に届けることを可能とする、新しい治療法開発につながる発見であると期待されます。

### 【研究概要】

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座の清水文崇准教授、山口大学大学院医学系研究科保健学専攻の古賀道明教授、山口大学総合科学実験センター資源開発分野（遺伝子実験施設）の水上市洋一教授、渡邊健司助教らの研究グループはギラン・バレー症候群（注1）から血液神経関門（注2）を破綻させる新規自己抗体である snRNP 抗体（注3）を発見しました。

### ギラン・バレー症候群の発症機序（仮説）



### 【研究の背景と目的】

ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome: GBS）は、下痢や上気道炎などの先行感染症状後に急性発症する免疫介在性ニューロパチーで、糖脂質（ガングリオシドなど）抗体などの末梢神経に発現する標的分子に対する自己抗体が GBS の病態に関わることが想定されています。GBS の発症には、末梢で産生された自己抗体が末梢神経内の標的に結合するために、血液と末梢神経の間のバリアーである血液神経関門（blood-nerve barrier: BNB）を通過する必要があります。これまで GBS 患者さんでどのように BNB 破綻が生じるか、十分に解明されてこなかったため、私たちが世界に先駆けて独自に樹立したヒト BNB 構成条件的不死化血管内皮細胞株と多数の GBS 患者血清から精製した免疫グロブリン G (IgG) を用いて、GBS での BNB 破綻の詳細な分子メカニズムを解明する研究に着手しました。

### 【研究結果のまとめ】

RNA シークエンス、ハイコンテントイメージング、BNB 機能解析により、急性期 GBS 患者由来免疫グロブリン G (GBS-IgG) がヒト BNB 構成内皮細胞株の snRNP を低下させ、その後炎症を誘導する NF- $\kappa$ B を活性化させ、タイトジャンクションである claudin-5 の低下、CXCR5 の増加をきたし、BNB を破綻させることを明らかとしました。次に、snRNP を低下させるのは snRNP 抗体であるという仮説を立て、GBS 患者さんの血清での snRNP 抗体陽性率を確認すると、77 例中 28 例 (36%) に snRNP 抗体陽性が確認され、他疾患 (CIDP、ADEM、多発性硬化症、視神経脊髄炎、髄膜炎、神経変性疾患) や健常者では陰性でした。snRNP 抗体陽性 GBS では snRNP 抗体陰性 GBS と比べて脳関髄液蛋白値が高値、血液神経根関門破綻を反映するアルブミン透過率が増加しておりました。最後に、snRNP 抗体陽性 GBS-IgG と snRNP 抗体は、複数の BNB 共培養モデルで BNB 透過性を増加させること、GBS-IgG から snRNP 抗体を除去すると BNB 透過性増加作用が減少することを示しました。

### 【研究結果から得られたこと】

これらの結果から、GBS-IgG に含まれる snRNP 抗体が BNB 内皮細胞の snRNP を低下させ、NF- $\kappa$ B シグナル活性化により、claudin-5 の低下、CXCR5 の発現増多を惹起し BNB を破綻させる機序が示唆されました。snRNP 抗体は GBS を引き起こす先行感染として知られている EBV、CMV、covid-19 感染で上昇することが知られており、これらの先行感染を契機に snRNP 抗体が一過性に上昇し BNB を破綻させ、GBS を発症させる可能性が考えられました。snRNP 抗体は GBS の診断マーカーとしての利用が今後期待されます。更に、snRNP 抗体に BNB 透過性を増加させる作用があることが証明されたことは、snRNP モノクローナル抗体を作製し、この抗体を利用して、人為的に BNB を弱め、末梢神経に末梢神経を修復する神経栄養因子やモノクローナル抗体を届けることを可能とする新しい治療法開発につながる発見だと考えられます。

本成果は 2025 年 5 月 20 日午前 5 時(日本時間)に米国神経学会(American Academy of Neurology)の学術誌「Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation」(インパクトファクター8.3点)に掲載されました。

### 【用語の説明】

注 1. ギラン・バレー症候群：下痢や上気道炎などの先行感染症状後に急性発症する免疫介在性末梢神経障害です。

注 2. 血液神経関門：末梢神経内微小血管内皮細胞により構成される血液と末梢神経を隔てるバリアー構造物です。外部の有害物質や病原体から末梢神経内の神経細胞を守り、免疫細

胞の侵入を防ぐと同時に末梢神経内の細胞に必要な栄養素を積極的に取り込む役割を果たしています。

注3. snRNP: 核内低分子リボヌクレオタンパク質(snRNP)はRNA-タンパク質複合体であり、未修飾の pre-mRNA と結合し、他のさまざまなタンパク質とともにスプライソソームを形成しています。

### 【謝辞】

本研究は科研費 (24K10621, 21K07416, 20H00529)、中学創薬科学財団、ライフサイエンス研究財団の支援を受けて行われました。

また山口大学総合科学実験センター資源開発分野 (遺伝子実験施設) 水上洋一教授、渡邊健司助教との共同研究で行われました。

### 【論文情報】

論文名 : Small nuclear ribonucleoprotein autoantibody associated with blood-nerve barrier breakdown in Guillain-Barré syndrome

(snRNP 抗体はギラン・バレー症候群の血液神経関門破綻に関与する)

著者 : Fumitaka Shimizu, Michiaki Koga, Yoichi Mizukami, Kenji Watanabe, Ryota Sato, Yukio Takeshita, Toshihiko Maeda, Takashi Kanda, Masayuki Nakamori

(清水文崇、古賀道明、水上洋一、渡邊健司、佐藤亮太、竹下幸男、前田敏彦、神田 隆、中森雅之)

掲載誌 : Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation

掲載日 : 2025/5/19

DOI : 10.1212/NXI.0000000000200405

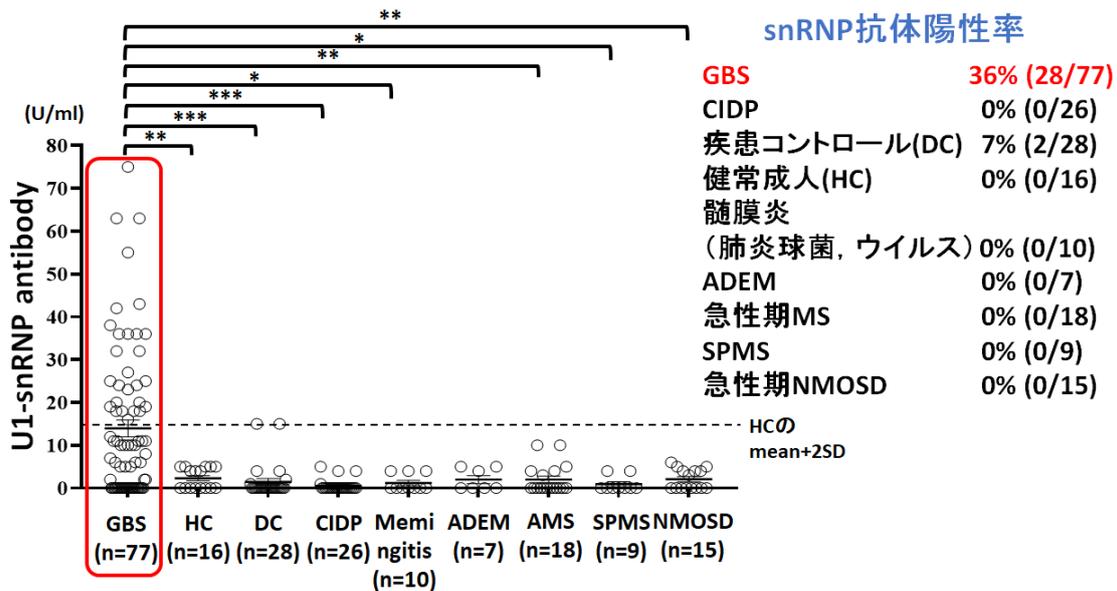


図 1: snRNP 抗体は 77 例中 28 例 (36%) に snRNP 抗体陽性が確認され、他疾患 (CIDP、ADEM、多発性硬化症、視神経脊髄炎、髄膜炎) や健常者では陰性、神経変性疾患では 7% で陽性でした。

### 単層共培養モデルでのU1-snRNP抗体の影響

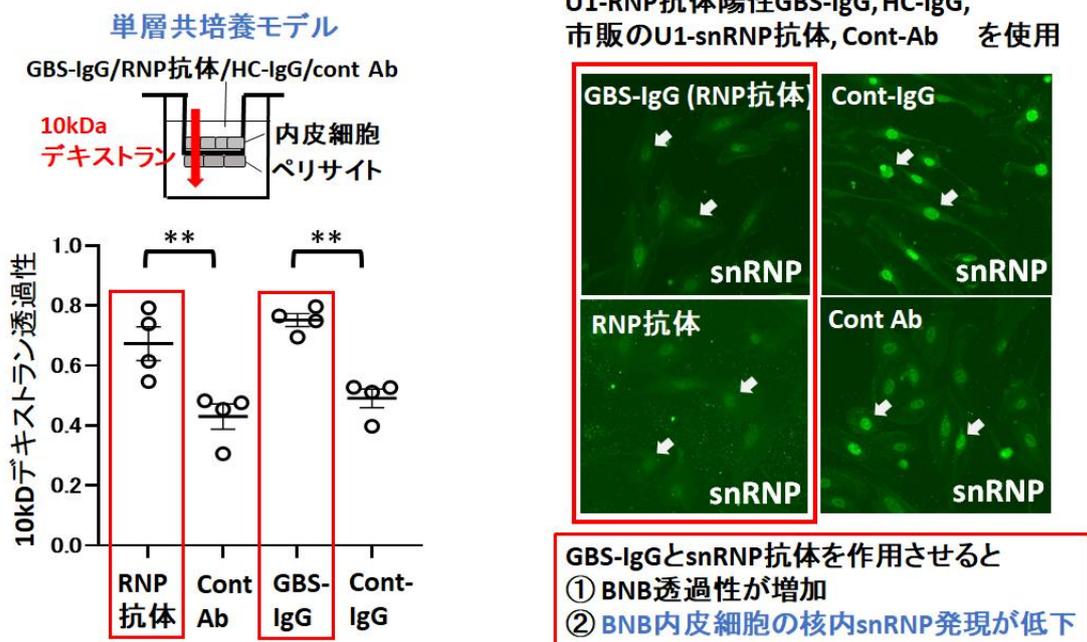


図 2: (左図) ヒト血液神経関門単層共培養モデルに GBS 患者さんから精製した IgG、RNP 抗体を作用させると、健常者の IgG やコントロール抗体を作用させたもの比べて透過性

増加が確認されました。(右図) GBS-IgG と snRNP 抗体を作用させるとヒト血液神経関門内皮細胞の核内 snRNP 発現が低下していました。

**【お問い合わせ先】**

<研究に関すること>

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座

清水 文崇 (しみず ふみたか)

Tel: 0836-22-2719

E-mail: fshimizu@yamaguchi-u.ac.jp

研究者情報: <https://researchmap.jp/7000022012>

<報道に関すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係

Tel: 0836-22-2009

E-mail: me268@yamaguchi-u.ac.jp