

原

著

IgM paraproteinemia をともなう polyneuropathy 患者血 清中の抗ガングリオサイド抗体の検索

新潟大学脳研究所神経内科（主任：宮武 正教授）

宮 谷 信 行

Anti-ganglioside Antibodies in Patients with IgM
Paraproteinemia and Polyneuropathy

Nobuyuki MIYATANI

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Tadashi MIYATAKE)

IgM fraction of in two patients with IgM paraproteinemia and peripheral neuropathy were shown to bind to human peripheral or central nerve gangliosides by immunostaining of thin layer chromatogram and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Sera from both patients did not react with myelin-associated glycoprotein (MAG) which is known to be an antigen for some patients with IgM paraproteinemia and polyneuropathy. One patient's serum, who was diagnosed clinically as polyradiculoneuropathy reacted with a ganglioside, sialosyllactosaminylparagloboside (SLPG) in human peripheral nerve. The immunostaining was specific for κ chain type, the same as the patient's paraprotein. Serum from the other patient, who was diagnosed as chronic relapsing ataxic polyneuropathy, reacted with G_{M1} ganglioside. The titers of anti- G_{M1} antibodies, examined by ELISA, decreased when his clinical signs, such as ataxic gait, were improved. In the patients of IgM paraproteinemia, these anti-ganglioside antibodies, anti-SLPG and anti- G_{M1} antibodies, have not been reported previously. These antibodies may play a role in the pathogenesis of neuropathy.

Key words: IgM paraproteinemia, neuropathy, ganglioside

IgM パラプロテイン血症, ガングリオサイド

Reprint requests to: Nobuyuki, MIYATANI,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科部門
宮 谷 信 行

IgM paraproteinemia の患者にはしばしば末梢神経障害の合併する事が知られている。近年、M 蛋白が myelin 中の微量成分である myelin-associated glycoprotein (MAG) を認識する例のある事、さらにその部位が MAG の糖鎖部分にあることが明らかにされ注目されている^{1) 2) 3)}。さらに、この同じ M 蛋白が末梢神経に特異的に存在する強酸性の糖脂質^{3) 4) 5)} および low-molecular-weight-glycoprotein⁶⁾ も認識することも報告され神経障害の発現に M 蛋白が関与している可能性が示唆されている。一方、抗 MAG 抗体陰性例に関する知見は少ない。Ilyas ら⁷⁾ は、抗原としての糖脂質の重要性を指摘しているが、これまで M 蛋白の抗原としてその構造が同定されているのは、ganglioside の disialosyl groups⁸⁾、G_{M1} and G_{D1b}⁹⁾ および chondroitin sulfate C¹⁰⁾ が見られるのみである。

我々は当科に入院した抗 MAG 抗体陰性の paraproteinemia を伴う neuropathy 患者血清中における抗ガングリオサイド抗体の検索を行い、1 例に抗 sialosyllactosaminy-paragloboside 抗体、1 例に抗 G_{M1} 抗体の存在を認めたので報告する。

対象と方法

症例 1 65才、男

3 カ月前から四肢のしびれ感を自覚し、当科に入院となる。入院時、全身表在性リンパ節の腫大並びに肝脾腫を認める。神経学的には、四肢筋の著明な脱力と萎縮、線維束攣縮、および四肢に手袋靴下型の感覚障害を認める。血清中 IgM, 1167mg/dl, 免疫電気泳動にて IgM κ 型の M 蛋白を認める。尿中 Bence-Jones 蛋白陰性。リンパ節生検にて Waldenstrom 細胞様の異常細胞を認める。神経伝導速度は軽度低下を示す。腓腹神経生検にて、軽度の有髄神経線維脱落を認める。人脳より精製した MAG を用いた検索では、抗 MAG 抗体は陰性¹¹⁾。入院後、prednisolon および cyclophosphamide の投与により四肢の筋力は著明に改善した。しかし 2 年 6 カ月後、肺などに異常影が出現し某病院にて死亡、剖検にて malignant lymphoma と診断された。

症例 2 55歳、男

44 歳頃、四肢のしびれ感と歩行障害が出現した。これらの症状は数カ月後には自然寛解した。その後感冒様症状にひきつづき、同様の症状の出現、改善を繰り返した。55 歳時、やはり感冒様症状の後、上記症状が再燃し当科に入院となる。一般内科所見に異常なし。神経学的には四肢遠位部に深部覚優位の感覚障害と失調性歩行を呈す。

血中 IgM 1500mg/dl。血清免疫電気泳動にて IgM κ 型 M 蛋白を認める。尿中 Bence-Jones 蛋白は陰性。骨 X-P 異常なし。抗 MAG 抗体も陰性。運動神経伝導速度は正常、感覚神経伝導速度は導出不能。腓腹神経生検にて中等度の有髄神経線維の脱落を認める。今回も約 3 カ月で自然軽快する。

方 法

1) 抗 MAG 抗体の作成

抗 MAG 抗体は人脳より精製した MAG を家兎に免疫して得た¹²⁾。

2) ガングリオサイドの調製

ガングリオサイドの調製は中村ら¹³⁾の方法に準じた。剖検により得られた人脳および腰部神経叢より chloroform/methanol (2:1, 溶比) にて総脂質を抽出し、Iatrobeads column (Iatron, Tokyo) により、単純脂質を除く。この分画を DEAE Sephadex A-25 column (acetate form) (Pharmacia) にかけて、酸性糖脂質を得。弱アルカリ加水分解、中和後、Sephadex LH-20 column (Pharmacia) により脱塩する。この分画を再度 Iatrobeads column にかけて、sulfatide を除きガングリオサイド分画とした。

このガングリオサイド分画を、DEAE Sephadex A-25 column (acetate form) にかけて、酢酸アンモニウムの濃度勾配にて mono, di および trisialo-ガングリオサイドに分画する。Sialosylparagloboside (NeuAc) (SPG) および sialosyllactosaminy-paragloboside (NeuAc) (SLPG) は、豚骨格筋より単離、精製したものをを用いた¹⁴⁾。

3) 薄層クロマトグラムの免疫染色

患者血清中の抗ガングリオサイド抗体の検索は薄層クロマトグラムの免疫染色法によった。ガングリオサイド分画を HPTLC-plate (aluminum sheets, silica gel 60; Merck) につけ展開、0.01% polyisobutylmethacrylate in n-Hexan 中に約 30 秒間浸した後、乾燥させる。この plate に 3% Bovine serum albumine/0.9% NaCl/10mM Tris 塩酸緩衝液 (pH 7.4) (BSA-saline) を重層、blocking を行う。次いで、BSA-saline で 1:100 に希釈した患者血清を重層し、1 時間静置する。0.9% NaCl/10mM Tris 塩酸緩衝液 (pH 7.4) にて洗浄後、二次抗体として BSA-saline で 1:500 に希釈した biotin 化抗-ヒト IgM 抗体を重層し、以下 avidine-biotin-peroxidase complex system (Vectastain ABC kit) により、免疫染色する。二次

抗体に抗-ヒト κ light chain ないし抗-ヒト λ light chain 抗体 (rabbit) を用いた場合は, 三次抗体として biotin 化抗-ウサギ IgG 抗体を用いた。

4) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

患者血清中の抗ガングリオサイド抗体価は, ELISA 法により測定した。単離精製したガングリオサイド (G_{M1} ないし SLPG) を methanol に溶解し, 100ul ずつ microplate (Immunoplate 1, Nunc, Denmark) の各 well に入れ, 蒸発, 乾固させる。患者血清を 0.05% (v/v) Tween 20/2% BSA (w/v)/リン酸緩衝液 (pH 7.1) (BSA-PBS) にて希釈し, 各 well に加え 1 時間 25°C で incubate する。各 well を 0.05% (v/v) Tween 20/リン酸緩衝液で洗浄後, BSA-PBS で 1:

1000 に希釈した peroxidase 標識抗ヒト IgM (ウサギ) 抗体を 100ul 加え 1 時間 incubate する。発色は o-phenylenediamine による。

結 果

症例 1 薄層クロマトグラムの免疫染色により, 症例 1 の血清は末梢神経ガングリオサイドにおいて, G_{M1} と G_{D1a} の間の minor な band を認識した (展開溶媒系 A; chloroform/methanol/0.02% $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (55: 45: 10, 溶比)) (図 1 A, lane, 4)。二次抗体に抗- κ ないし抗- λ light chain 抗体を用いた検索では, この免疫染色は κ type に特異的であった (図 2)。抗 MAG 抗体の認識する糖脂質も展開溶媒系 A では, G_{M1} と G_{D1a} の間にくることが知られているが, 抗 MAG 抗体

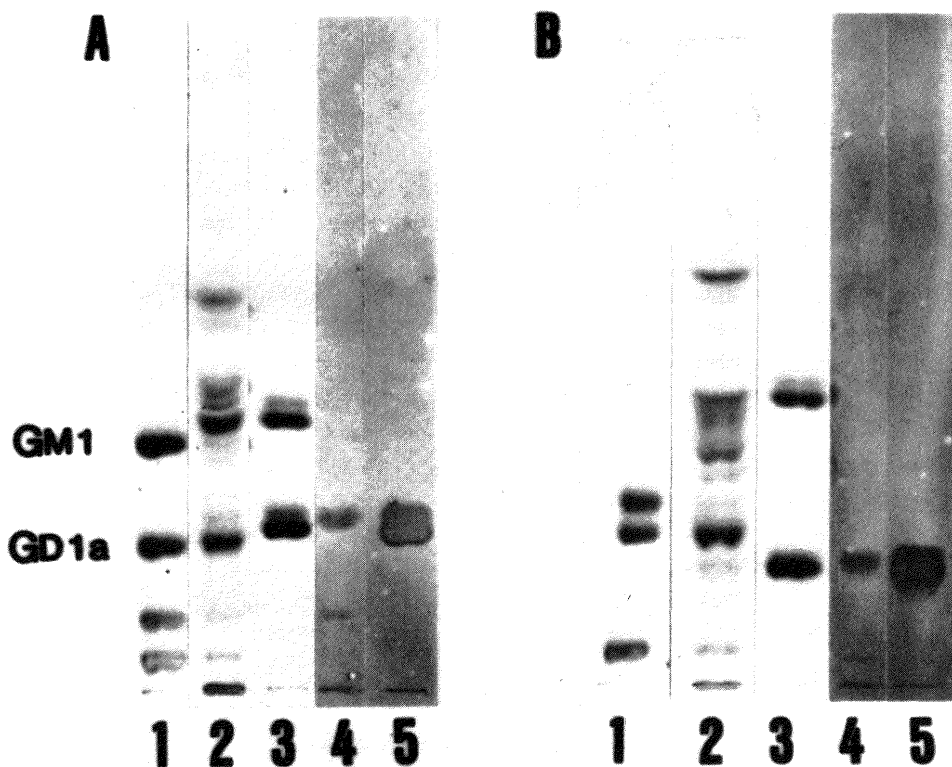


図 1 患者血清による人末梢神経 ganglioside の免疫染色

(A): 展開溶媒系 A; chloroform/methanol/0.02% $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (55: 45: 10, 溶比)

(B): 展開溶媒系 B; chloroform/methanol/5N NH_4OH /0.4% $CaCl_2 \cdot 2H_2O$

(60: 40: 4: 5, 溶比)

lane 1 は人脳ガングリオサイド, lane 2 および 4 は, 人末梢神経ガングリオサイド, lane 3 および 5 は sialosylparagloboside (上) と sialosyllactosaminylparagloboside (下) を展開したもの。lane 1, 2 および 3 は orcinol 染色, lane 4 および 5 は症例 1 の血清で免疫染色した。

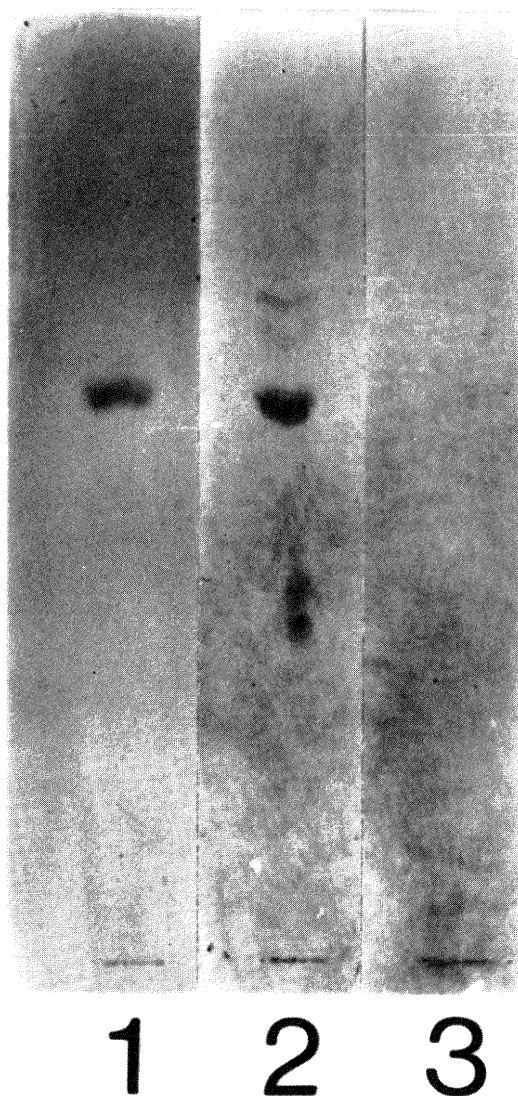


図 2 患者血清による人末梢神経グングリオサイドの免疫染色

1 次抗体として症例 1 の血清を用い、2 次抗体として、lane 1 は抗-ヒト IgM 抗体、lane 2 は抗-ヒト κ light chain 抗体、lane 3 は抗-ヒト λ light chain 抗体を用いた。

による免疫染色と比較検討したところ、本患者血清の認識する糖脂質の Rf は、抗 MAG 抗体の認識する強酸性糖脂質とは異なっていた（図 3）。Anion-exchange column chromatograph による分画では、この患者血清の認識する糖脂質は mono-sialo 分画に回収された。この患者血清と各種の monosialo-グングリオサ

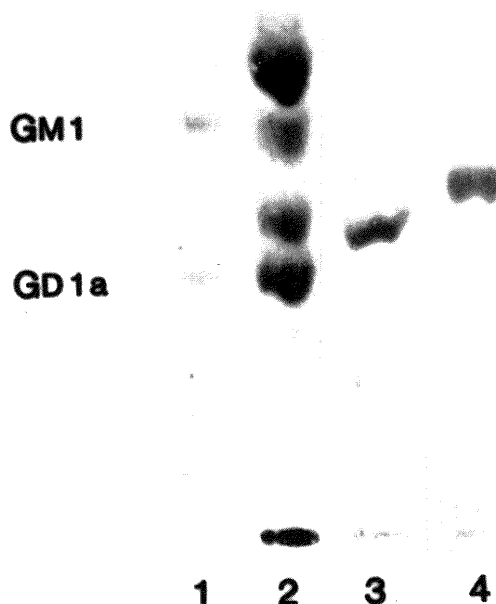


図 3 症例 1 の血清と抗 MAG 抗体の認識する糖脂質の比較

1 は人脳グングリオサイド、lane 2, 3 および 4 は人末梢神経グングリオサイド、lane 1 および 2 は orcinol 染色、lane 3 は症例 1、lane 4 は抗 MAG 抗体で免疫染色した。

イドとの反応を検索した結果、本患者血清は、SLPG と特異的に反応した（図 1 A, lane 5）。この患者血清の認識する末梢神経グングリオサイドは、2 つの異なる展開溶媒系、すなわち溶媒系 A、および溶媒系 B；chloroform/methanol/5N $\text{NH}_4\text{OH}/0.4\% \text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (60:40:4:5, 溶比) において SLPG と同じ Rf を有していた（図 1 A, B）。本患者血清と SLPG の反応性は ELISA による検索でも確認された。すなわち、単離精製した SLPG を抗原に用いた ELISA により本患者血清中には高い抗 SLPG 抗体価の存在することが確かめられた（図 4）。一方、本患者血清は中枢神経グングリオサイドとは反応せず、また末梢神経の主要なグングリオサイドの 1 つである SPG とも反応しなかった（図 1, lane 5）。本患者血清は、さらに G_{D1b} に近い、より minor な band も認識したが、このグングリオサイドの

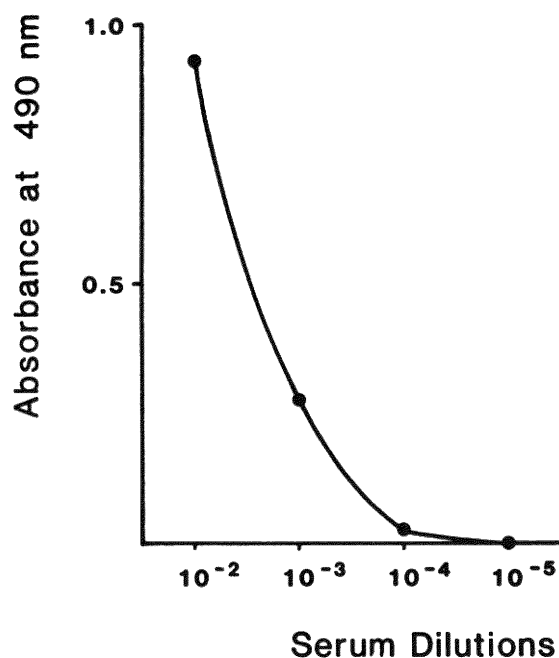


図4 ELISAによる患者血清中の抗SLPG抗体の検索

縦軸に吸光度、横軸に症例1の血清の希釈倍率を示す。

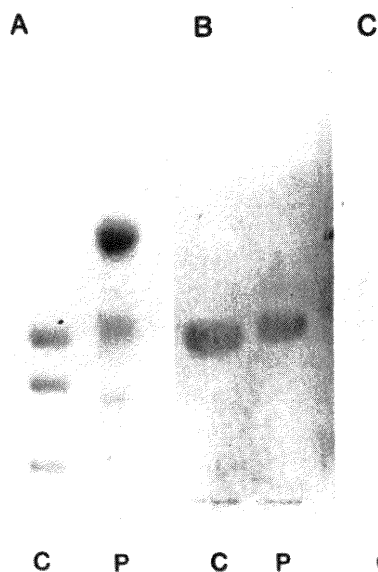


図5 症例2の血清による人脳および末梢神経ガングリオサイドの免疫染色(展開溶媒系B)

cは人脳ガングリオサイド、pは人末梢神経ガングリオサイドを展開したもの。Aはorcinol染色、Bは患者血清、Cは正常対照血清により免疫染色した。

同定にはまだ至っていない。

症例2 症例2の血清は、中枢神経ガングリオサイド薄層クロマトグラム G_{M1} に一致する band を認識した(図5)。更に、単離精製した G_{M1} を用いた免疫染色による検索でも、本患者血清と G_{M1} の反応性が確認された(図6)。本患者血清の認識する末梢神経ガングリオサイドは、中枢神経の G_{M1} よりやや高い Rf を有していたが、末梢神経に特異的に存在し、 G_{M1} よりやや高い Rf を示す SPG と患者血清との反応はなく(図6)、この Rf の差は中枢および末梢神経 G_{M1} の脂肪酸組成の違いによるものと推定された。図7は、精製した G_{M1} を用いた ELISA により、本患者および他の IgM paraproteinemia 患者血清中の抗 G_{M1} 抗体価を検討したものである。横軸に血清中の IgM 量を示すが、本患者血清中には IgM 量とは無関係に、高い抗 G_{M1} 抗体価の存在することが明らかである。本患者の臨床症状は、

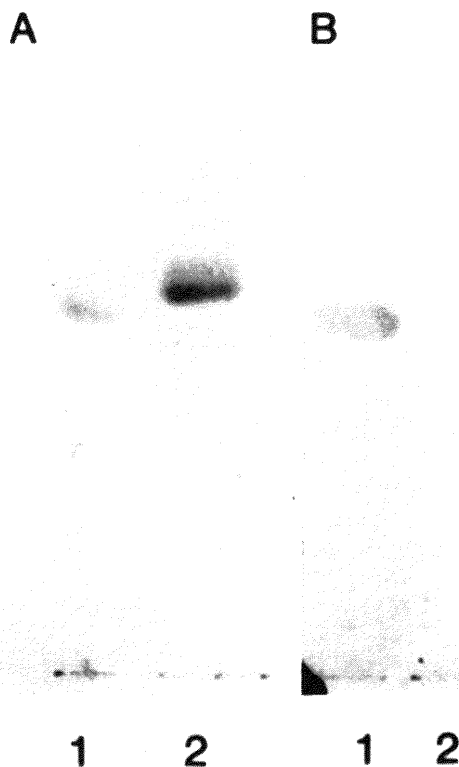


図6 単離精製した G_{M1} および SPG に対する免疫染色

lane 1 は G_{M1} , lane 2 は SPG. A は orcinol 染色、B は症例2の血清により免疫染色した。

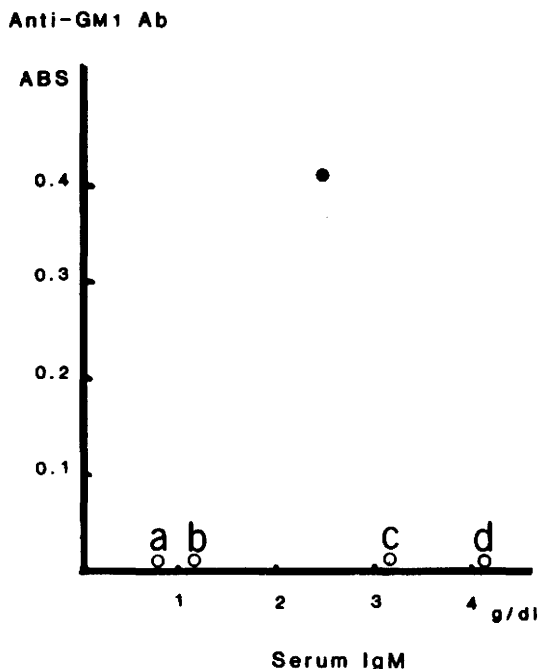


図7 IgM paraproteinemia 患者血清中の抗 GM₁ 抗体価

●印は症例2, ○印 a は parkinsonism を伴う症例, b は polyneuropathy を伴う症例, c は神経系の障害を伴わない症例, d は症例1. 縦軸に吸光度 (抗体価), 横軸に血清中 IgM 量を示す.

今回も自然軽快と考えられる経過を示したが, ELISA 法による抗 GM₁ 抗体価も臨床経過と並行して低下する傾向を示した (図8).

考 察

1) 患者血清の認識する糖脂質

症例1の血清は, 末梢神経グングリオサイドの薄層クロマトグラム上, 少なくとも二つの band を認識した. そのうち major な band は二つの異なる展開溶媒系で SLPG と同じ Rf を有し, かつ本患者血清は SLPG そのものも認識した. また, この反応は患者の M 蛋白と同じ IgM κ -type に特異的であった. 以上より, 症例1においては, その paraprotein が末梢神経に存在する SLPG を認識しているものと考えられた.

IgM paraproteinemia を伴う polyneuropathy 患者の M 蛋白が認識する抗原としては MAG, グングリオサイドの disialosyl group⁸⁾, chondroitin sulfate C¹⁰⁾などの報告がなされている. これらはいずれも末梢のみならず中枢神経系にも存在する. SLPG は図9に示すような neo-lacto 系に属すグングリオサイドで, 牛, 人の赤血球^{15) 16)}, 人の脾臓¹⁷⁾, 鶏, 兎, 豚の骨格筋¹⁴⁾などに存在することが知られているが, 中枢神経系での報告はない. 一方末梢神経に関しては, 最近 Chouらによりラットの坐骨神経ミエリンにこの SLPG の存

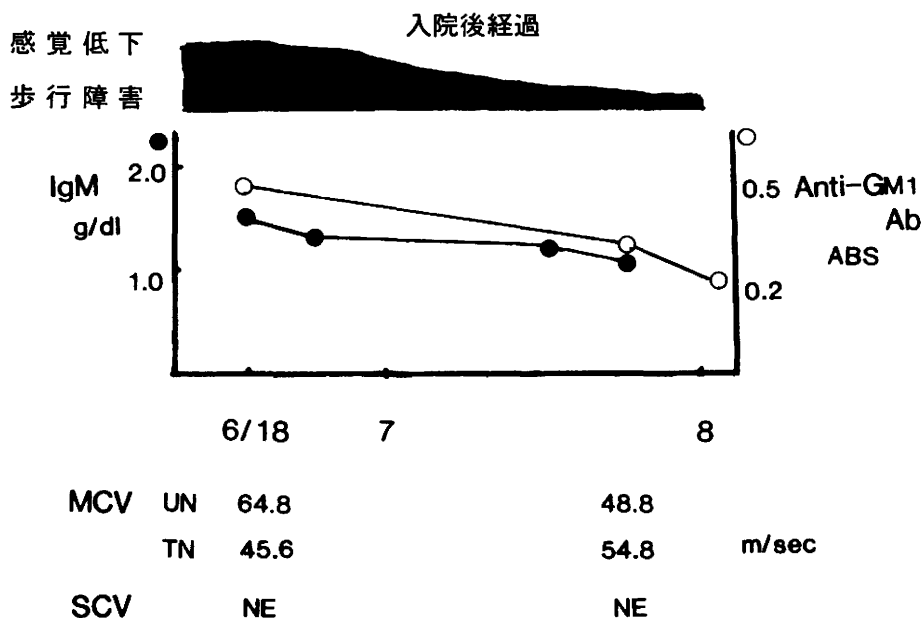


図8 入院後経過と血清中抗 GM₁ 抗体価および IgM 量の推移

NeuNAc α 2 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Glc \rightarrow Cer

SLPG (sialosyl lactosaminyl paragloboside)

NeuNAc α 2 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Glc \rightarrow Cer

SPG (sialosyl paragloboside)

図9 SPG および SLPG の構造

NeuNAc, N-acetylneuraminic acid; Gal, galactose; GlcNAc, N-acetylglucosamine; Glc, glucose; Cer, ceramide.

在が指摘されている¹⁸⁾。我々の症例は、末梢神経にも SLPG が存在し、かつ、患者の M 蛋白がこの SLPG を認識していることを示している。さらに本患者血清が、SPG (図9) を認識しなかったことは、この M 蛋白の抗原認識にはより長い糖鎖構造が必要であることを示唆しており興味深い。

一方、症例2の血清は人の脳および末梢神経より抽出した G_{M1} と反応した。これまで M 蛋白が G_{M1} と G_{D1b} の両方を認識したとする報告⁹⁾は見られるが G_{M1} のみを認識する症例は知られていない。

2) IgM paraproteinemia を伴う polyneuropathy の臨床症状

表1に IgM paraproteinemia を伴う polyneuropathy 症例で M 蛋白の認識する抗原が明らかにされた報告例および我々の症例を示す。欧米で最も報告の多い MAG 認識例は緩徐に進行する運動および感覚障害を特徴とする。ステロイドや plasmapheresis が有効とする報告もあるが、全体としては経過は進行性で、予後不

表1 M蛋白の認識する抗原(糖脂質)の同定されたIgM paraproteinemia を伴う neuropathy

M蛋白の認識抗原	臨床症状
MAG/acidic glycolipid	motor & sensory pure sensory
G _{D2} , G _{D3} , G _{D1b} , G _{T1b} disialosyl group	pure sensory
G _{M1} , G _{D1b}	pure motor motor neuron disease
SLPG	motor & sensory
G _{M1}	pure sensory chronic relapsing

良である。本症においては企図振戦などの中枢神経症状の報告も見られるものの、多くは末梢神経障害を主症状とする。一方、MAG は末梢のみならず中枢ミエリン中にも存在する事から、本症において末梢神経障害のみが発現する機序が問題となっている。一方 Ilyas らのガングリオサイドの disialosyl group 認識例⁸⁾は強い深部覚障害を呈しながら運動障害は軽微で、後根ないし後根神経節の障害が、また、M 蛋白による G_{M1} および G_{D1b} の認識の見られた Freddo らの症例⁹⁾は運動ニューロン病様の症状を呈し、前根ないし前角細胞の障害が示唆されている。

我々の症例1は、末梢神経に特異的に存在する SLPG に対する抗体産生例であるが、臨床的には、比較的急速に進行する運動および感覚障害を主徴とし、髄液蛋白の高値を伴っていたことなどより polyradiculoneuropathy と診断された。また本例ではステロイドと免疫抑制剤の投与により、神経症状の著しい改善を認めた点も特徴的と考えられる。

一方、抗 G_{M1} 抗体の認められた症例2は、臨床的には、chronic relapsing ataxic polyneuropathy と診断された。本例のように、筋力低下が軽微で、感覚障害、ことに深部覚障害を主徴とし、それによる四肢、体幹の失調症を呈する疫患としては、癌患者に合併する subacute sensory neuropathy¹⁹⁾, cisplatin 中毒²⁰⁾, pyridoxine 中毒²¹⁾, あるいは、Guillain-Barre 症候群の variant とも考えられている acute ataxic polyradiculoneuropathy²²⁾ などが知られている。一方、Dalakas らは、これらの原因の見いだせない緩徐進行例を chronic idiopathic ataxic neuropathy と呼ぶことを提唱し、その深部覚障害の機序として、毒素や抗体などによる後根神経節障害の可能性を示唆している²³⁾。その抗原に関しては、彼の集計した15例中3例が IgM paraproteinemia を伴っており、うち1例は MAG, 1例はガングリオサイドの disialosyl group 認識例である。抗 G_{M1} 抗体の見られた本例は、ataxic polyneuropathy を呈した症例中で、M 蛋白の認識抗原の同定された3例めである。

症例2のもう一つの特徴は、感冒様症状の後に見られた神経症状の再燃と寛解である。IgM あるいは IgG paraproteinemia をともなう neuropathy において、神経症状の自然寛解、再発を繰り返す例は極めて少ない。これまで文献的にも IgM paraproteinemia 例では Patten ら²⁴⁾, IgG 例では Read ら²⁵⁾, Contamin ら²⁶⁾ の報告を見るのみであり、また、M 蛋白の認識抗原も

明らかになっていない。その機序は現在のところ不明であるが、症例2では、常に再発に先行して感冒様症状の見られること、ELISAによる本患者血清中の抗G_{M1}抗体価が、臨床症状の改善に並行して低下したことなどより、ウイルス感染などにより非特異的にM蛋白を含むIgMの産生増加がもたらされ、神経障害が引き起こされ、その低下とともに症状の改善をみるという可能性も考えられ興味深い。

以上示したように、我々は2例のIgM paraproteinemia をともなう polyneuropathy 患者血清において、それぞれこれまで報告のない抗ガングリオサイド抗体の存在を見いだした。現在の時点では表1からもわかるように、M蛋白の認識する抗原とその臨床症状の間に一定の対応は見いだされていない。また、ここに示した抗SLPG抗体や抗G_{M1}抗体などの血清中抗糖脂質抗体が、末梢神経障害の一次的原因となっているか否かに関しても現在のところ不明である。最近、Haysらは抗MAG抗体陽性の患者血清をネコの坐骨神経内に注入することにより、脱髄をおこすことに成功したと報告している²⁷⁾。我々の見いだした抗SLPGおよび抗G_{M1}抗体が、末梢神経障害の発現にどのように関与しているかは現在のところ不明であるが、今後、動物の神経内注入などにより検討を進める必要があると考えられる。

ま と め

IgM paraproteinemia を伴う polyneuropathy 患者血清を用いて抗ガングリオサイド抗体の検索を行い、臨床的に polyradiculoneuropathy を呈した1症例に抗SLPG抗体を、chronic relapsing ataxic polyneuropathy の症状を示した1例に抗G_{M1}抗体の存在を見いだした。また抗G_{M1}抗体の見られた症例では臨床症状の改善とともにこの抗体価の低下が見られており、これら血清中抗糖脂質抗体が neuropathy の発現に関与している可能性も示唆された。

稿を終えるにあたり、終始御指導を賜った宮武正教授に深謝いたします。また御指導、御協力いただいた東京都臨床医学研究所の中村京子先生、当教室の佐藤修三先生、馬場広子先生に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Braun, P.E., Frail, D.E. and Latov, N.: Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy, *J. Neurochem.*, **39**: 1261~1265, 1982.
- 2) Steck, A.J., Murray, N., Meier, C., Page, Peruuisssear, G.: Demyelinating neuropathy and monoclonal IgM antibody to myelin-associated glycoprotein, *Neurology*, **33**: 19~23, 1983.
- 3) Ilyas, A.A., Quarles, R.H., MacIntosh, T.D., Dobersen, Dobersen, M.J., Trap, B.D., Dalakas, M.C. and Brady, R.O.: IgM in a human neuropathy related to paraproteinemia binds to a carbohydrate determinant in the myelin-associated glycoprotein and to a ganglioside, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**: 1225~1229, 1984.
- 4) Chou, K.H., Ilyas, A.A., Evans, J.E., Quarles, R.H. and Jungalwala, F.B.: Structure of a glycolipid reacting with monoclonal IgM in neuropathy and with HNK-1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **128**: 383~388, 1985.
- 5) Ariga, T., Kohriyama, T., Freddo, L., Latov, N., Saito, M., Kon, K., Ando, S., Suzuki, M., Hemling, M.E., Rinehart, K.L.-Jr., Kusunoki, S. and Yu, R.K.: Characterization of sulfated glucuronic acid containing glycolipids reacting with monoclonal IgM M-proteins in patients with neuropathy, *J. Biol. Chem.*, **262**: 848~853, 1987.
- 6) Inuzuka, T., Quarles, R.H., Noronha, A.B., Dobersen, M.J. and Brady, R.O.: A human lymphocyte antigen is shared with a group of glycoproteins in peripheral nerve, *Neurosci. Lett.*, **51**: 105~111, 1984.
- 7) Ilyas, A.A., Quarles, R.H., Dalakas, M.C. and Brady, R.O.: Polyneuropathy with monoclonal gammopathy: Glycolipids are frequent antigens for IgM paraproteins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**: 6697~6700, 1985.
- 8) Ilyas, A.A., Quarles, R.H., Dalakas, M.C., Fishman, P.H. and Brady, R.O.: Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups, *Ann. Neurol.*,

1) Braun, P.E., Frail, D.E. and Latov, N.: Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy,

- 18: 655~659, 1985.
- 9) **Freddo, R., Yu, R.K., Latov, N., Donofrio, P.D., Hays, A.P., Greenberg, H.S., Albers, J.W., Alessi, A.G. and Keren, D.:** Gangliosides G_{M1} and GD_{1b} are antigens for IgM M protein in a patient with motor neuron disease, *Neurology*, **36**: 454~458, 1986.
- 10) **Freddo, R., Sherman, W.H. and Latov, N.:** Glycosaminoglycan antigens in peripheral nerve. Studies with antibodies from a patient with neuropathy and monoclonal gammopathy, *J. Neuroimmunol.*, **12**: 57~64, 1986.
- 11) **Baba, H., Miyatani, N., Sato, S., Yuasa, T. and Miyatake, T.:** Antibody to glycolipid in a patient with IgM paraproteinemia and polyradiculoneuropathy, *Acta Neurol. Scand.*, **72**: 218~221, 1985.
- 12) **Sato, S., Baba, H., Tanaka, K., Yanagisawa, K. and Miyatake, T.:** Antigenic determinant shared between myelin-associated glycoprotein from human brain and natural killer cells, *Biomed. Res.*, **4**: 489~494, 1983.
- 13) **Nakamura, K., Ariga, T., Yahagi, T., Miyatake, T., Suzuki, A. and Yamakawa, T.:** Interspecies comparison of muscle gangliosides by two-dimensional thin-layer chromatography, *J. Biochem.*, **94**: 1359~1365, 1983.
- 14) **Nakamura, K., Nagashima, M., Sekine, M., Igarashi, M., Ariga, T., Atsumi, T., Miyatake, T., Suzuki, A. and Yamakawa, T.:** Gangliosides of hog skeletal muscle, *Biochim. Biophys. Acta*, **752**: 291~300, 1983.
- 15) **Chien, J.-L., Li, S.-C., Laine, R.A. and Li, Y.-T.:** Characterization of gangliosides from bovine erythrocyte membranes, *J. Biol. Chem.*, **253**: 4031~4035, 1978.
- 16) **Watanabe, K., Powell, M.E. and Hakomori, S.:** Isolation and characterization of gangliosides with a new sialosyl linkage and core structures. Gangliosides of human erythrocyte membranes, *J. Biol. Chem.*, **254**: 8223~8229, 1979.
- 17) **Wiegandt, H.:** Monosialo-lactosylhexaosylceramide: a ganglioside from human spleen, *Eur. J. Biochem.*, **45**: 367~369, 1974.
- 18) **Chou, K.H., Nolan, C.E. and Jungalwala, F.B.:** Subcellular fractionation of rat sciatic nerve and specific localization of ganglioside LM_1 in rat nerve myelin, *J. Neurochem.*, **44**: 1898~1912, 1985.
- 19) **Horwich, M.S., Cho, L., Porro, R.S. and Posner, J.B.:** Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma, *Ann. Neurol.*, **2**: 7~19, 1977.
- 20) **Hemphill, M., Pestronk, A., Walsh, T., Parhad, I., Clark, A. and Rosenshein, N.:** Sensory neuropathy in cisplatin chemotherapy (abstract), *Neurology (NY)*, **30**: 429, 1980.
- 21) **Schaumburg, H., Kaplan, J. and Windebank, A.:** Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: a new megavitamin syndrome, *N. Eng. J. Med.*, **309**: 445~448, 1983.
- 22) **Asbury, A.K.:** Diagnostic consideration in Guillain-Barre syndrome, *Ann. Neurol.*, **9** (supple), 1~5, 1981.
- 23) **Dalakas, M.C.:** Chronic idiopathic ataxic neuropathy, *Ann. Neurol.*, **19**: 545~554, 1986.
- 24) **Patten, B.M.:** Neuropathy and motor neuron syndromes associated with plasma cell disease, *Acta Neurol. Scand.*, **69**: 47~61, 1984.
- 25) **Read, D.J., Vanhegan, R.I. and Matthews, W.B.:** Peripheral neuropathy and benign IgG paraproteinemia *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **41**: 215~219, 1978.
- 26) **Contamin, F., Singer, B., Mignot, B., Ecoffet, M. and Kazatchkine, M.:** Polyneuropathie a rechutes, evoluant depuis 19 ans, associee a une gammopathie monoclonale IgG benigne. Effet favorable de la corticotherapie, *Rev. Neurol.*, **132**: 741~762, 1976.
- 27) **Hays, A.P., Latov, N., Takatsu, M. and Sherman, W.H.:** Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and as anti-MAG IgM M-protein, *Neurology*, **37**: 242~256, 1987.

(昭和62年6月17日受付)