

病態も、早期の診断と適切な治療により軽快する“treatable encephalopathy”である。

抗NAE抗体の測定は、筆者らの施設に依頼されたい（米田：myoneda@fmsrsa.fukui-med.ac.jp）。

謝辞：橋本脳症の自己抗体の解析の機会と臨床情報の御提供を頂いた多施設の先生に深謝致します。また、この研究は、厚生労働省神経免疫調査研究班の支援を頂いた。

文 献

- 1) Haggerty JJ, Garbutt JC, Evans DL et al : Sub-clinical hypothyroidism : A review of neuropsychiatric aspects. *Intern Psychiatr Med* 20 : 193-208, 1990
- 2) Dugbartey AT : Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 158 : 1413-1418, 1998
- 3) Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP et al : Thyroid hormones : Positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol* 54 : 111-116, 1999
- 4) Bono G, Fancellu R, Blandini F et al : Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 110 : 59-66, 2004
- 5) Fisher N, Mateer JE, Ullrich I et al : Pyramidal tract deficits and polyneuropathy in hyperthyroidism combination clinically mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Med* 78 : 1041-1044, 1985
- 6) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠 : 橋本脳症の臨床病態—報告例127症例の臨床像—. *Annual Review 神経*. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ほか編, 中外医学社, 東京, p221-229, 2005
- 7) Brain L, Jellinek EH, Ball K et al : Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* ii : 512, 1966
- 8) Shaw P, Walls TJ, Newman PK et al : Hashimoto's encephalopathy : a steroid-responsive disorder associated with anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 41 : 228, 1991
- 9) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J : Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 41 : 79-84, 1999
- 10) Cossu G, Melis M, Molari A et al : Creutzfeldt-Jakob disease associated with high titer of anti-thyroid autoantibodies : case report and literature review. *Neurol Sci* 24 : 138, 2003
- 11) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F et al : Hashimoto's myoclonic encephalopathy : an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* 11 : 555-562, 1996
- 12) Maydell BV, Kopp M, Komorowski GV et al : Hashimoto encephalopathy— is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* 33 : 86-89, 2002
- 13) Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF et al : Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis : a case series from Mayo Clinic, from 1950 to 1996. *Thyroid* 12 : 393-398, 2002
- 14) Fatourechi V : Hashimoto's encephalopathy : myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19 : 53-66, 2005
- 15) Fujii A, Yoneda M, Ito T et al : Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162 : 130-136, 2005
- 16) Brusa L, Panella M, Koch G et al : Hashimoto's encephalopathy presenting with musical hallucination. *J Neurol* 250 : 627-628, 2003
- 17) Nolte KW, Unbehauen A, Sieker H et al : Hashimoto's encephalopathy : a brainstem vasculitis? *Neurology* 54 : 769-770, 2000

Encephalopathies Associated with Thyroid Disorders

Makoto YONEDA, Akihiro FUJII, Masaru KURIYAMA

Second Department of Internal Medicine (Neurology),
Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Encephalopathy occasionally occurs associated with thyroid disorders, most of which are treatable. Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common disorder affecting the thyroid gland. Myxoedema encephalopathy is well-known as an encephalopathy associated with hypothyroidism. Hypothyroidism can cause a variety of neuropsychiatric symptoms or signs such as consciousness disturbance, apathy, memory-loss, depression, hallucination and delirium etc. Encephalopathy due to hypothyroidism can be easily under-diagnosed or mis-diagnosed as senile dementia including Alzheimer's disease or schizophrenia. In addition to the neuropsychiatry symptoms or signs, physical findings such as weight gain (edema), heart failure, menstrual irregularity, alopecia, constipation, discomfort throat, eye signs (exophthalmos) and myopathy (cramp or weakness) are useful clinical signs for the diagnosis of hypothyroidism. Laboratory findings including elevated creatine phosphokinase (CK) and total-cholesterol/triglyceride, low serum sodium concentration and low voltage or bradycardia on ECG allow us to diagnose patients with hypothyroidism. Elevated THS and low free T4 are key laboratory data for the diagnosis. Encephalopathy associated with hypothyroidism can be treated by the administration of thyroxin.

Hyperthyroidism also causes various neuropsychiatry symptoms such as irritability, delirium, seizures, very rarely, motor neuron disease-mimicking symptoms and cerebellar ataxia.

Hashimoto's encephalopathy (HE) was recognized as a new disease associated with HT, distinct from myxoedema encephalopathy. An autoimmune mechanism has been proposed as the underlying pathogenesis, and steroid treatment

was successfully administered. Over 100 accumulated cases have emphasized this potentially treatable encephalopathy associated with HT with a differential diagnosis of unknown etiology of encephalopathy, and suggested the risk of the under-diagnosis of HE. Diagnostic criteria for HE have been proposed as a combination of encephalopathy, presence of anti-thyroid antibodies and responsiveness to steroid administration. However, endocrinologists have argued above the HE terminology because of the wide spectrum of clinical features in patients with HE and the high prevalence of anti-thyroid antibodies in the normal population, which are usually subclinical (e.g. 5-10% in male, 10-25% in female in Japan). More specific diagnostic markers, besides anti-thyroid gland antibodies, are therefore needed. Autoantibodies against the NH₂-terminal region of α -enolase (referred to as NAE) are highly specific in sera from patients with HE. In our clinical study of 25 cases of HE, all of which fully fit the diagnostic criteria, 68% carried anti-NAE autoantibodies. The acute encephalopathy form was the most common clinical feature, and the subacute psychiatric form and other forms (ataxia or involuntary movements) followed. The common neuropsychiatric features were consciousness disturbance, seizures, and cognitive dysfunction/psychosis. Involuntary movements (tremor, myoclonus or choreoathetosis) or ataxia occasionally occurred. Abnormalities on EEG and elevated levels of protein/IgG in CSF were common while abnormalities on brain MRI were rare.

Taken together, we should be aware of the possibility of encephalopathy associated with thyroid disorders.

Epilepsia partialis continua で発症した抗グルタミン酸 受容体抗体陽性の亜急性脳炎

荒井 元美¹⁾ 高橋 幸利²⁾

要旨: Epilepsia partialis continua (EPC) が約 5 週間続いてから精神症状や意識障害が現れ、更にけいれん重積状態となり、その後徐々に回復した亜急性脳炎の 32 歳男性例を報告した。血清と髄液に NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット GluRe2 および GluR82 に対する抗体が検出されたことから、自己免疫機序による限局性脳炎が EPC の原因であった可能性がある。病初期に EPC 以外の神経学的異常がみられなくても、数週間後から意識障害、けいれん重積状態など重篤な症状が現れる症例があることに留意する必要がある。

(臨床神経, 45: 610—612, 2005)

Key words: 持続性部分てんかん, 亜急性脳炎, 抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

Epilepsia partialis continua (EPC) は、体の一部の筋群に限局した素早い筋収縮が短い周期で反復しておこり、数時間から数週間持続する単純部分発作の重積状態である。EPC が約 5 週間続いた後精神症状や意識障害が現れ、けいれん重積状態になり、その後徐々に回復した亜急性脳炎の症例を経験した。EPC には広範な基礎疾患が知られているが¹⁾、こうした特異な経過をたどるグルタミン酸受容体 (GluR) 自己抗体陽性の亜急性脳炎は報告されておらず、EPC の鑑別診断として重要な症例と考え報告する。

症 例

症例: 32 歳, 男性。

主訴: 持続する左肘の不随意運動, 頭痛。

既往歴: 小児期に麻疹に罹患したが合併症はなかった。

現病歴: 先行感染症状はなかった。某年 1 月 20 日 (第 1 病日) から左肘関節がピクッ、ピクッと屈曲する不随意運動が現れ持続した。第 27 病日から頭痛が続き、鎮痛剤が無効であったため第 37 病日に受診した。

初診時身体所見: 体温 37.1℃。意識は清明で、記憶力障害はみとめられなかった。眼球運動障害や眼振はなく、他の脳神経機能も正常であった。四肢の Barré 徴候は陰性で、肢節運動失調や歩行失調はみとめられなかった。左肘関節を屈曲させるミオクローヌス様不随意運動が 2 から 3 秒に一回の頻度で持続していた。筋トーンは正常であった。腱反射は正常で、病

的反射は陰性であった。

経過 (Fig. 1): 第 38 病日朝、意識がない状態で発見され、その後不穏状態になったが、受診時には不穏状態は消失していた。脳波の基礎律動は正常であったが、右前頭部から頭頂部に低振幅の棘波がみられ、右中心部で位相逆転を示した。EPC の二次性全般化による全身性けいれんと診断しフェニトイン内服を開始した。第 40 病日に入院した。

検査所見: 血清生化学検査、セルロプラスミン濃度、アミノ酸分析は正常範囲内であった。血清抗 HIV 抗体、抗核抗体、抗カルジオリピン β 2-GPI 抗体、p-ANCA 抗体および抗 Hu 抗体は陰性、抗 GluRe2 抗体 (IgG, IgM) と抗 GluR82 抗体 (IgG, IgM) が陽性であった。髄液所見は単核球 151/ μ l、多形核球 23/ μ l、蛋白 61mg/dl、ブドウ糖 70mg/dl、ADA と ACE は正常範囲内、癌胎児性抗原とクリプトコッカス抗原は陰性、抗 GluRe2 抗体 (IgG) と抗 GluR82 抗体 (IgG, IgM) が陽性であった。頭部 MRI 所見は正常であった。

入院後経過 (Fig. 1): 第 40 病日からアシクロビルを、また、第 41 病日からメチルプレドニソロン 1g を点滴静注した。第 42 病日から急に泣き出す、廊下を徘徊するなどの異常行動が現れた。第 48 病日から傾眠状態になり、脳波では全誘導に δ 波が連続していた。髄液所見は細胞数 47/ μ l、蛋白 21mg/dl であった。第 52 病日けいれん重積状態になり、人工呼吸器を装着してプロポフォールを持続静注した。第 55 病日から免疫グロブリン大量静注療法 (総量 2g/kg) をおこなったが、その後もプロポフォールを漸減するとけいれんが出現した。プロポフォールをミダゾラムに変更後、漸減し、第 96 病日に中止した。第 107 病日以降 EPC や全身性けいれんはみられなかった。麻痺はなく、第 157 病日には独歩可能であった。第 168

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科 (〒433-8558 静岡県浜松市三方原町 3453)

²⁾ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター (〒420-8688 静岡県静岡市漆山 886)

(受付日: 2004 年 12 月 22 日)

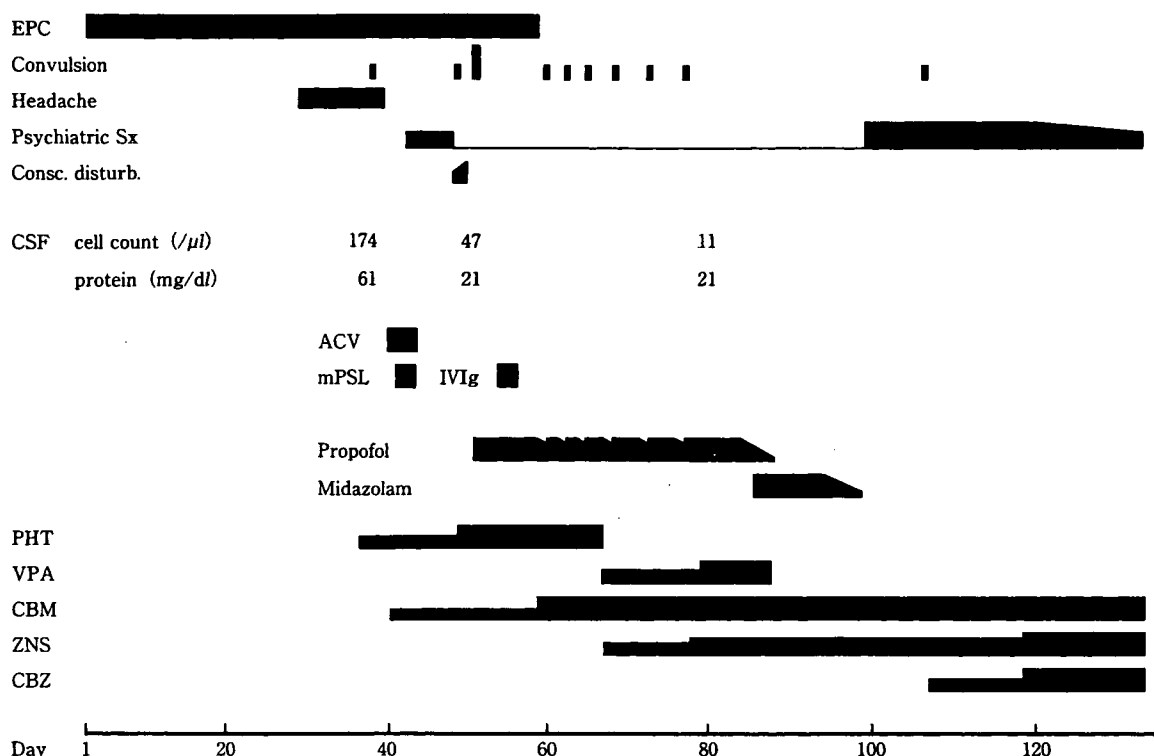


Fig. 1 Clinical course

EPC: epilepsia partialis continua, Psychiatric Sx: psychiatric symptoms

Consc. disturb.: Consciousness disturbance

CSF: cerebrospinal fluid

ACV: acyclovir, mPSL: methyl prednisolone, IVIg: intravenous immunoglobulin infusion

PHT: phenytoin, VPA: valproic acid, CBM: clobazam, ZNS: zonisamide, CBZ: carbamazepine

病日の血清抗 GluRe2 抗体 (IgM, IgG) が陽性であった。第 232 病日の WAIS-R では総 IQ 57, 言語性 IQ 70, 動作性 IQ 48, WMS-R の全般的記憶指数 76 であったが, 作話はみられなかった。抑制減弱や自発性低下などの精神症状は徐々に軽減し, 第 276 病日に自宅退院した。第 307 病日の脳波では θ 波が全誘導に少量みられた他は正常範囲内であった。第 328 病日の MRI では両側の大脳が軽度に萎縮していたが, 海馬は正常であった。

考 察

本例では約 4 週間 EPC が唯一の症状であった。その基礎疾患となりうる結核性髄膜炎, クリプトコッカス髄膜炎, AIDS, 血管炎をふくむ脳血管障害, 多発性硬化症, 高血糖¹⁾, 抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群²⁾などは検査結果から否定された。頭痛の出現からけいれん重積状態になるまでの経過も急性脳炎としては緩徐なので, 一元的に EPC で発症した亜急性脳炎と考えられる。しかし, けいれん重積状態が治まってからは麻痺や EPC はみられず精神症状は徐々に軽減したので, EPC で発症して 1 年以内に死亡する亜急性麻疹脳炎ともことなる経過である。Rasmussen 脳炎は一側の大脳半球に限局する慢性脳炎である。EPC や focal motor seizure などの部分

発作が難治性に続いた後, 片麻痺や知能障害が進行するが, 発症 8~12 カ月後からけいれんが減少して後遺症を残す³⁾。小児に好発するが成人発症例も報告されている³⁾。本例がけいれん重積状態になるまでの経過は, Rasmussen 脳炎に類似している。

Rasmussen 脳炎では, 血清や髄液に AMPA 型 GluR3⁴⁾あるいは NMDA 型 GluRe2⁵⁾⁶⁾に対する抗体が高率に検出される。だが細胞傷害性 T 細胞による細胞性免疫が一次的な機序で⁷⁾⁸⁾, 自己抗体産生は二次的であると考えられている⁷⁾。抗 GluRδ2 抗体はオブソクローヌス・ミオクローヌス症候群や急性脳炎で陽性になる⁹⁾。抗 GluRe2 抗体は急性脳炎にも陽性例がある⁵⁾⁶⁾。一方, EPC で発症し抗 GluRe2 抗体陽性でも他の神経学的異常を欠く症例がある¹⁰⁾。抗 GluRe2 抗体と病態との関連は不明であるが, 抗 GluR 抗体の存在は脳内の自己免疫現象を示唆すると考えられている⁵⁾⁶⁾。急性脳炎の発症から 1 年以上経っても IgM 抗 GluRe2 抗体陽性の症例も多いので⁹⁾本例で抗 GluRe2 抗体産生が始まった時期を推定することはできないが, 自己免疫機序による限局性脳炎が EPC の原因であったと推測される。EPC が約 5 週間続いた後で意識障害やけいれん重積状態になった機序は不明であるが, EPC で発症する症例の中にこうした特異な経過をたどる亜急性脳炎が存在することに留意する必要がある。

文 献

- 1) Schomer DL : Focal status epilepticus and epilepsy partialis continua in adults and children. *Epilepsia* 1993 ; 34 (Suppl 1) : S29—S36
- 2) Shavit YB, Graus F, Probst A, et al : Epilepsia partialis continua : a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 255—258
- 3) Bien CG, Widman G, Urbach H, et al : The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002 ; 125 : 1751—1759
- 4) Rogers SW, Andrews PL, Gahring LC, et al : Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994 ; 265 : 648—651
- 5) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実ら : NMDA 受容体自己抗体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費. 発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究, 総括研究報告書, 2003, pp 93—99
- 6) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61 : 891—896
- 7) Li Y, Uccelli A, Laxer KD, et al : Local-clonal expansion of infiltrating T lymphocytes in chronic encephalitis of Rasmussen. *J Immunol* 1997 ; 158 : 1428—1437
- 8) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, et al : Destruction of neurons by cytotoxic T cells : a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 311—318
- 9) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美ら : オブソクロノス・ミオクロノス症候群における抗 GluRδ2 自己抗体. *Neuroimmunology* 2003 ; 11 : 78
- 10) Kumakura A, Miyajima T, Fujii T, et al : A patient with epilepsy partialis continua with anti-glutamate receptor ε2 antibodies. *Pediatr Neurol* 2003 ; 29 : 160—163

Abstract

**Subacute encephalitis with anti-glutamate receptor antibodies
presented with epilepsy partialis continua**

Motomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital

²⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

A previously healthy 32-year-old man visited out clinic with a 5-week history of involuntary movement. Examination demonstrated continuous myoclonic jerks in the left elbow. Two days later, he developed generalized convulsion. Electroencephalography demonstrated small spikes over the right central region. Thus, we made a diagnosis of epilepsy partialis continua (EPC) with a secondary generalization. On admission, serum electrolytes, glucose and ceruloplasmin levels, and amino acid analysis were unremarkable. HIV serology was negative. Anticardiolipin, anti-MPO ANCA, and anti-Hu antibodies were negative. The cerebrospinal fluid (CSF) showed 151/ μ l lymphocytes and 23/ μ l polymorphs, 70 mg/dl of glucose, and 61 mg/dl of protein. Autoantibodies against the glutamate receptor subunits epsilon-2 and delta-2 were detected in the serum and CSF. Cranial MRI was unremarkable.

Treatment with acyclovir and high-dose methylprednisolone failed to halt the jerks. Two weeks after admission, he developed status epilepticus, which necessitated general anesthesia. Intravenous immunoglobulin infusion gave no beneficial effects. Two months after the onset of the status epilepticus, his convulsions were controlled with zonisamide, clobazam, and carbamazepine. While he had no motor dysfunctions, he had loss of spontaneity and memory impairment.

This report suggests that EPC might be the initial symptom of subacute encephalitis with a possible autoimmune mechanism.

(Clin Neurol, 45 : 610—612, 2005)

Key words : epilepsy partialis continua, subacute encephalitis, anti-glutamate receptor antibodies

〈シンポジウム〉非ヘルペス性辺縁系脳炎

自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 (autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE))

根本 英明¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 湯浅 龍彦¹⁾

要旨：近年，MRIで辺縁系に所見の明らかな非ヘルペス性辺縁系脳炎ALE（楠原と庄司1994年）が注目される一方，我々はMRI所見が必ずしも明瞭でない症例を報告した（非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎ARLE）。

本報告では，後者すなわちARLEのetiologyに自己抗体が関係することを見出し，自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎（AMED-ARLE）という概念を提案した。

また，ALEとARLEとの比較検討を行うとともに，ALEの一部においてもARLEと同様に自己抗体の介在するものが存在することを推察した。

(Neuroinfection, 10 : 44—46, 2005)

Key words：非ヘルペス性辺縁系脳炎，非GluR ϵ 2抗体，急性脳炎

はじめに

大脳辺縁系は，ヘルペスウイルス脳炎に代表されるように脳炎の好発部位として，古くから知られている。

最近になって，日本国内で流行している脳炎・脳症の中に，ヘルペスウイルス陰性で，かつ，辺縁系の症状を伴った一群が報告されるようになった。

今日では画像的診断が格段に進歩した結果，1994年に楠原・庄司が報告した“非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（ALE）”に代表される，MRI画像に異常所見がはっきり認められる症例（MR陽性例：ここではALE-MR（P）とする）の他に，我々が報告した“精神症状で発症，比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎”のように，MRI画像にはっきり表れない一群（MR陰性例：ここではARLE-MR（N）とする）が認められるようになり，論議されるようになった。

我々は，2002年11月2日に“所謂非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急臨床検討会”を開いた。その結果，MRI画像陽性の症例と陰性の症例を臨床症状から区別することはできないという結論に達し，“所謂非ヘルペス性辺縁系脳炎”の原因究明が急務であると考えた。

その結果，ARLE症例の検体（血清，髄液）の中から，ある抗体，即ち抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体（AGRE2）を高率に検出した。これらの症例を，ARLEの中で自己抗体が介在するという事実により，自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis（AMED-ARLE）と呼称することにした。

この新たな知見を元に，我々は新たな辺縁系脳炎の枠組みを提案する。

目 的

我々の研究は，#1. 辺縁系脳炎をどう分類，整理するか？#2. MRI陽性例とMRI陰性例は同一疾患か？#3. 共通の病態は存在するのか？病因はなにか？を究明することを目的とした。

1. 辺縁系脳炎をどう分類，整理するか？

辺縁系脳炎（LE）の分類は，その原因別に分類するのがわかりやすい。著者らが2003年に別の誌面¹⁾で紹介した試案に，その後，自己抗体介在性辺縁系脳炎（AMED-ARLE）が分離されてきたため，それを追加した改訂試案をここに提案する（図）。ここでは，(1) 傍腫瘍性（PNLE）(2) ウイルス感染性（LEVI）(3) 自己免疫疾患合併性（LEAD）(4) 自己抗体介在性（AMED）の4項目に分類し，

¹⁾ NCNP 国府台（こののだい）病院神経内科（〒272-0827 千葉県市川市国府台1-7-1）

²⁾ 静岡てんかん・神経医療センター

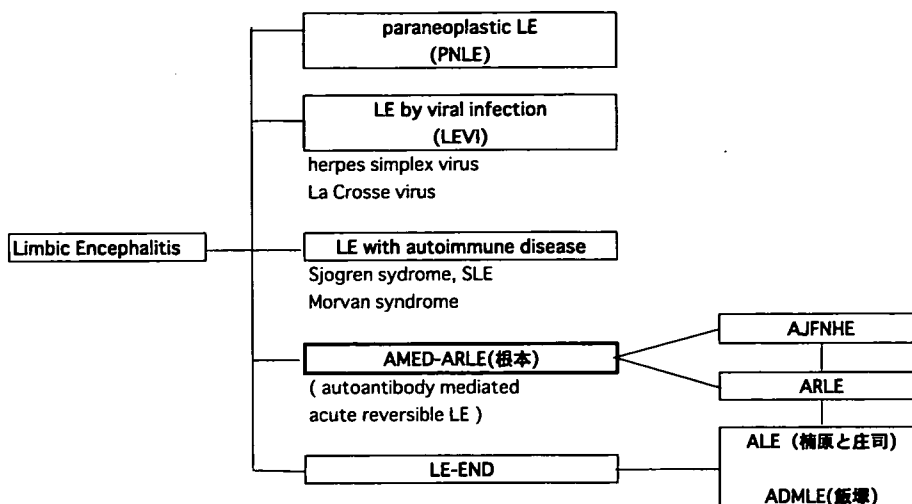


図 辺縁系脳炎の枠組み (湯浅改訂試案2004.9)

別に原因未同定枠(LE-END)を設けた。各項目に所属する種々の疾患に関しては別誌¹⁾を参照されたい。

2. MRI陽性例とMRI陰性例は同一疾患か？

1) 楠原と庄司の非ヘルペス性辺縁系脳炎 ALE-MR (P)

原因不明の辺縁系脳炎の中に楠原と庄司²⁾が報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (ALE) がある。これは、急性辺縁系脳炎であって、MRIで両側海馬や扁桃体など辺縁系に異常所見が認められ、髄液で軽度の細胞増多と蛋白増加を認め、ELISA, PCRでHSV-1, HSV-2が陰性であり、また悪性腫瘍の合併が否定され、比較的予後の良いとされる一群である。つまり、画像の有無が診断にかなりのウェイトを占めている。

2) 著者らの非傍腫瘍性—非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎 ARLE-MR (N)

楠原と庄司のALEに類似の臨床症状、臨床経過を示す脳炎と考えられる症例のうち、MRI画像に所見のないか乏しい一群があることを報告した³⁾。

楠原と庄司のALEとこれらARLEとを種々な面から比較検討した結果、MRI画像所見の有無を除くと、発症年齢に多少の差こそあれ、両者を完全に区別するのは困難であった。

両者の発症年齢を比較すると、ALE-MR (P) の男性例では30代と60代に2峰性のピークをなしているが、女性例では20~30代に1峰性のピークを呈する。一方、ARLE-MR (N) では、女性で20代に1峰性のピークを呈する。このことから、ALE-MR (P) の男性例の中には異種の疾患が混在する可能性があると考えた。

以上のことより、ALE-MR (P) とARLE-MR

(N) を考えるとき、殊に若年例に限ってはMRI画像に多少の程度の差こそあれ、両疾患を区別することにはそれほど意味がなく、それよりも両者に同一の病態を探ることの方が大切であると推論した。

3) 過去の報告例：飯塚らの急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎 ADLME

ALE-MR (P) もARLE-MR (N) も最近になって注目されるようになってきたとはいえ、当然昔から存在したはずである。そう考えた著者らは過去の文献を調べ直した。

1964年、飯塚ら⁴⁾⁵⁾によって最初に報告された急性瀰漫性リンパ球性髄膜脳炎acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis (ADLME) が臨床症状および病変分布において、ALE-MR (P) やARLE-MR (N) に類似することを確認した。

ADLMEは1960年代から80年代にかけて主に精神科領域から報告された疾患である。1980年代に報告された⁶⁾⁷⁾ADMLEは42例に上り、そのうち26例が女性であった。平均発症年齢は男性で30歳、女性で25歳であった。発熱、頭痛、下痢等の感冒様前駆症状で始まり、その後、精神運動興奮、全身痙攣、統合失調様症状、緊張症、不安、不眠、多動、支離滅裂思考、健忘、失見当識、妄想、発汗、多弁、錯乱、無気力、意識変容、易怒性、奇異行動、泣き、わめき、オピストトヌスを呈し、極期には痙攣重積発作、呼吸促迫、高熱、昏睡、失禁、ヒステリー様発作、幻視、譫妄、カテレプシー、無言無動、強迫笑い、ミオクローヌス発作等を起こした。また、ADMLEの死亡率は高く、当時48%にも達した。13例の剖検報告がある。その病変分布は側頭葉、海馬、島回が12例、前頭葉が8例、視床下部2例、

視床1例であった。脳幹病変は1例も記載されていない。すなわち、ADMLEは辺縁系脳炎であることが病理的にも示されていたのである。

3. 共通の病態は存在するのか？病因はなにか？

1) 新たな病因の探求

我々はARLE-MR (N)の原因は不明であるが、発症メカニズムに迫るバイオロジカルマーカーの発見が極めて重要であると考えた。Rasmussen脳炎の考え方に倣って、ARLE-MR (N)にも何らかの自己免疫機序が関与しているだろうとの仮説を立てて検討した。その結果、自験5例のARLE-MR (N)の髄液と血清において抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体 (AGRE2)が陽性であり、それが経過とともに推移し回復期にはIgMクラスのAGRE2が消失する事実を確認した⁷⁾。

これにより、ARLE-MR (N)のあるものでは、発症のメカニズムにおいて自己抗体が介在する可能性があることが示された。従来、自己抗体によって引き起こされる辺縁系脳炎は傍腫瘍性辺縁系脳炎が知られているが、ここに傍腫瘍性症候群や全身の主要な自己免疫性疾患に付随せずに引き起こされる自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) という新たな概念を提唱した。

2) 新たな病因論の展開

AMED-ARLEとは、ARLE-MR (N)において新たに発見された知見から生じた概念である。AGRE2陽性の報告は今のところ、主にARLE-MR (N)例において指摘されている。ところが、最近になって、岐阜大のALE-MR (P)例においても同様に本抗体が髄液中に存在することを指摘されている (林, 犬塚:私信)。

AMED-ARLEはARLE-MR (N)から抽出されてきた概念であるが、ここにきて、MRI画像所見の有無に関わらずALE-MR (P)とARLE-MR (N)との両方からAGRE2陽性の報告がなされるに至り、AMED-ARLEとはALE-MR (P)とARLE-MR (N)の一部をクロスオーバーさせる概念の発見ではないかと期待している。

AGRE2という架け橋によって、ALE-MR (P)のあるものとARLE-MR (N)のあるものとが同一の病態を持った一群である可能性が出てきた。それがAMED-ARLEである。

まとめ

楠原と庄司の報告した非ヘルペス性急性辺縁系脳

炎ALE-MR (P)と我々の報告した非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎ARLE-MR (N)とは画像所見が異なること以外、臨床的にはまったく区別できなかった。ALE-MR (P)の中には特に高齢発症群があって、そこには傍腫瘍性辺縁系脳炎 (PNLE)の混入が推測される。ARLE-MR (N)は過去に報告された飯塚脳炎 (ADLME)に近い存在と考えられる。

我々は、ARLE-MR (N)の患者血清および髄液中に抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体 (AGRE2)を高率に認められることを発見した。また、髄液中のAGRE2においては、病状の経過とともにIgMクラスが消失することを確認した。

最近、林と犬塚らによって、ALE-MR (P)例においてもAGRE2が陽性であったと報告された。

AGRE2という自己抗体を通じて、楠原と庄司の報告したALE-MR (P)と我々の報告したARLE-MR (N)とは一部でオーバーラップする。

このような自己抗体が介在する辺縁系脳炎 (脳症)を autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE)と呼ぶことを提案した (図)。

今後は疫学調査、原因の解明と治療法の確立が急務である。

文 献

- 1) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 59: 1-4, 2003.
- 2) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34: 1083-1088, 1994.
- 3) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫: 精神症状で発症, 比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4症例の報告と考察. 神経内科 59: 45-50, 2003.
- 4) 飯塚礼二, 小林義康: 急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎および脳症の病理. 神経進歩 8: 417-426, 1964.
- 5) 飯塚礼二: 非定型脳炎の臨床, 病理学的概念—特に急性経過をとるものについて. 脳神経 19: 143-154, 1967.
- 6) 石井 毅, 坂本皓哉, 森松善雄, ほか: いわゆる急性致死性緊張病を思わせる臨床症状を示し, 脳病理で脳腫脹, 急性リンパ球髄膜脳炎の見られた例. 精神医学 14: 1043-1047, 1972.
- 7) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫, ほか: 抗 Glutamate Re2抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の3例 (会). 臨床神経 44: 1124, 2004.



急性中枢神経疾患と病原ウイルス診断

福島県立医科大学医学部 小児科学講師 細矢光亮

はじめに

ウイルス感染が直接の原因となる中枢神経疾患には髄膜炎と脳炎がある。また、ウイルス感染が関連して発症する中枢神経疾患には脳症がある。これらの病態にかかわるウイルスとしては、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、アデノウイルス、エンテロウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、リンパ球性脈絡膜炎ウイルスなどがある。ウイルスにより起こしやすい病態が異なり、また、ウイルスの流行に季節性があるため、病態と発症時期から原因ウイルスの推定がある程度可能である。本稿では、ウイルス感染症の一般的な診断方法と分子生物学的な手法を用いた診断方法を述べ、それぞれの病態の病原診断に応用した成績を紹介した。

I. ウイルス感染症の診断方法

1. ウイルス分離

ウイルスの分離方法には、組織培養法、鶏卵培養法、小動物（マウス）を用いた分離法などがある。組織培養には、HeLa細胞、Hep2細胞、Vero細胞、RD細胞、MDCK細胞などの継代細胞を用いる。これらの細胞により、コクサッキーウイルスA群以外のエンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、RSウイルスなどの分離が可能である。麻疹ウイルスの野生株を分離するには、B95a細胞やVero/hSLAM細胞

等の特殊な細胞が必要である。水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、ライノウイルスは、ヒト胎児由来の細胞により分離されるが、このような細胞は現在ほとんど使用されていない。発育鶏卵は、インフルエンザウイルスや単純ヘルペスウイルスの分離に用いられる。しかし、これらのウイルスは培養細胞で分離できるため、使われる頻度は減少している。乳のみマウスはコクサッキーウイルスA群や日本脳炎ウイルスの分離に用いられる。動物保護の観点から、ウイルス分離にマウスを用いることも少なくなってきた。

分離されるウイルスは、分離方法や用いる細胞の種類により決定されるので、目的とするウイルスを明らかにしておくことが大切である。

2. 血清学的診断

特異的IgM抗体の検出か、ペア血清における特異抗体の有意な上昇によって感染が証明される。抗体検出法にはELISA法、NT法、HI法、CF法などがあり、目的とする感染症の種類に合わせて選択する。臨床症状や周囲における流行状況から病原体が推定できる場合にはその確認に適している。しかし、原因が推定できない場合やエンテロウイルスのように多数の血清型が存在する場合には有用とは言えない。

3. 抗原検出法

インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、ロタウイルスなどに対する抗原検出キットが数多く販売されている。現在市販されているものの多くは免疫クロマトグラフィー法を反応原理としており、検出感度・特異度ともに優れている。したがって、一般臨床において病原診断に使用するには問題ない。しかし、中枢神経感染症の病原診断に

においては、咽頭拭い液などにウイルス抗原が証明された場合でも、ウイルス分離法や血清診断などで当該ウイルスの感染を確認することが望ましい。

4. PCR 法

PCR 法は目的とする遺伝子を増幅して検出する方法で、検出感度も優れており、ウイルス感染症の診断に広く応用されている。ヘルペス脳炎の場合、組織培養によるウイルス分離法では髄液中にウイルスを検出するのは困難である。このため、確定診断は脳生検材料に単純ヘルペスウイルスを証明することによって行われていた。PCR 法の検出感度は高く、ウイルスが分離されない髄液においてもヘルペスウイルス遺伝子の検出が可能になった。現在、PCR 法がヘルペス脳炎診断のスタンダードである。

エンテロウイルスには 60 種類以上の血清型が存在するため、それぞれの血清型に対するプライマーを作ることは困難であった。しかし、エンテロウイルス属に共通する遺伝子配列にプライマーを設定することにより、エンテロウイルスを広く検出できるようになった¹⁾。PCR 法は、組織培養法では分離の困難なコクサッキーウイルス A 群の検出には特に有効である²⁾。エンテロウイルスによる髄膜炎は、新生児期の感染を除き比較的軽症であり、後遺症を残すこともまれである。したがって、エンテロウイルス髄膜炎を積極的に診断することは、過剰な医療行為を削減するうえからも重要である。近年、PCR 法により増幅したウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、遺伝子系統解析によりエンテロウイルスの遺伝子型(血清型)の同定ができるようになった³⁾。さらにこの方法は、分子疫学的解析への応用が可能である。このように、PCR 法はウイルスの検出・同定法として優れているが、あくまでも遺伝子の一部を増幅するものであり、遺伝子情報のすべてを得ることができるものではないので、ウイルス分離を併用してウイルスを保存することが望ましい。

Ⅱ. 中枢神経疾患における病原ウイルス診断

1. ウイルス性髄膜炎

無菌性髄膜炎は、髄膜刺激徴候があり、髄液中に単核球優位の細胞増多を認め、病原細菌が検出され

ない病態である。その多くはウイルス感染症と考えられているが、通常のウイルス分離法による病原ウイルスの検出は満足いくものではない。1991～1994 年にかけては、全国的にも髄膜炎の大きな流行はなかった期間である。この期間に福島県内において無菌性髄膜炎 45 例より髄液検体を採取し、組織培養法でウイルス分離を行ったところ、分離されたのはエンテロウイルスが 3 株のみであった。中枢神経系に親和性があると考えられるエンテロウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型に対する PCR 法を確立し、無菌性髄膜炎の病原診断を行った⁴⁾。その結果、エンテロウイルスを 25 検体に、ムンプスウイルスを 14 検体に、水痘帯状疱疹ウイルスとサイトメガロウイルスをそれぞれ 1 検体に検出した(図 1)。すなわち、45 検体中 41 検体、91.1%にウイルス遺伝子を検出した。検出時期をみると、ムンプスウイルスは年間を通して検出されるのに対し、エンテロウイルスは 6～12 月に集中した。1997 年 6～12 月にかけて、福島県南部においてエコーウイルス 30 型による髄膜炎の流行があった。126 名より髄液検体を採取し、組織培養法により 66 検体、52.4%よりエコーウイルス 30 型を分離した。先ほどと同様に PCR 法を行うと、エンテロウイルスを 118 検体に、ムンプスウイルスを 2 検体に検出した(図 2)。すなわち、126 検体中 120 検体、95.2%にウイルス遺伝子を検出した⁵⁾。

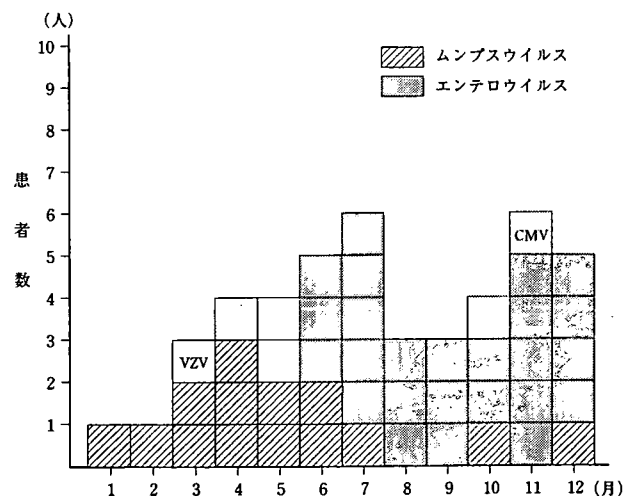


図 1 無菌性髄膜炎患者髄液からのウイルス遺伝子の検出 (1991～1994 年、非流行期)

この非流行期と流行期の調査から、無菌性髄膜炎の多くはウイルスが原因であること、初夏から秋にみられる髄膜炎の多くがエンテロウイルスによること、ムンプスウイルス髄膜炎は年間を通してみられることが明らかになった。国立感染症研究所感染症情報センターの出す感染症発生動向調査をみると、無菌性髄膜炎の発生は1年を通してみられるが、初夏から秋にかけて一峰性のピークがあるのがわかる。ムンプスワクチン接種率が低いわが国においては、エンテロウイルスだけでなくムンプスウイルスも無菌性髄膜炎の原因になっているため、このような発生動向を示すことになる。したがって、ウイルス性髄膜炎の病原診断においては、夏季の発生であればまずエンテロウイルスを疑いウイルス分離やPCR法による検出を試み、エンテロウイルスが検出されない場合やエンテロウイルスの流行シーズン以外の場合にはムンプスウイルスを疑い検出を試みる。両ウイルスが検出されない場合には、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどを調べる必要がある。

2. 急性脳炎

急性脳炎の原因としては、単純ヘルペスウイルス、エンテロウイルス、アルボウイルスなどがある。現在ウイルス性脳炎の中で原因療法が可能なの

は、ヘルペス脳炎のみであるので、急性脳炎と診断した場合には、まずヘルペス感染症の有無を検索する必要がある。しかし、髄液よりヘルペスウイルスが分離される頻度は低い。PCR法はヘルペスウイルス遺伝子検出に有効であるが、PCR法の制度管理と迅速に結果を得られるシステムの構築が望まれる。米国における脳炎の発症は年間約2,500例あり、そのうち原因がエンテロウイルスと特定されるのは約2%である。しかし、患者発生の季節性や、米国で多いアルボウイルスの流行状況を勘案すると、年間500~1,000例がエンテロウイルスに起因すると推定されている。Huangら⁶⁾がPCR法を用いて41例の脳炎患者において病原診断を行った報告では、単純ヘルペスウイルスが5例、12%であるのに対して、エンテロウイルスが3例、7%であったとしている。われわれが急性脳炎/脳症16例でPCR法を用いてウイルス遺伝子検索を行ったところ、2検体(12.5%)よりエンテロウイルス遺伝子を検出した。これらの結果は、急性脳炎においてもエンテロウイルス感染症の占める頻度がかかなり高いことを示唆している。急性脳炎ではまずヘルペスウイルス感染症の有無を調べ、それが否定された場合、特に夏季に発症した場合には、エンテロウイルスや日本脳炎ウイルスを念頭に検査を進める必要がある。

3. 急性脳症

急性脳症は、多くは発熱で発症し、遷延する痙攣や意識障害などの中枢神経症状を呈する。画像上はびまん性の脳浮腫を主体とする病変を示し、病理学的には細胞浸潤などの炎症反応が乏しい病態である。すなわち、発症にウイルス感染症が関与するが、中枢神経組織への直接の感染はないと考えられている。急性脳症を引き起こす感染症としては、インフルエンザとヒトヘルペスウイルス6型の頻度が高い。福島県において発症した急性脳炎/脳症105例の原因を後方視的に調査したところ、やはりインフルエンザと突発性発疹の頻度が高かった⁷⁾。これらのウイルス感染が、急性脳症の病態にどのようにかかわっているのか、まだ完全には解明されていない。インフルエンザ脳症では、病理学的に中枢神経系を含む全身の臓器において血管の破綻があり、血漿成分の漏出と血管内血栓が認められている。ま

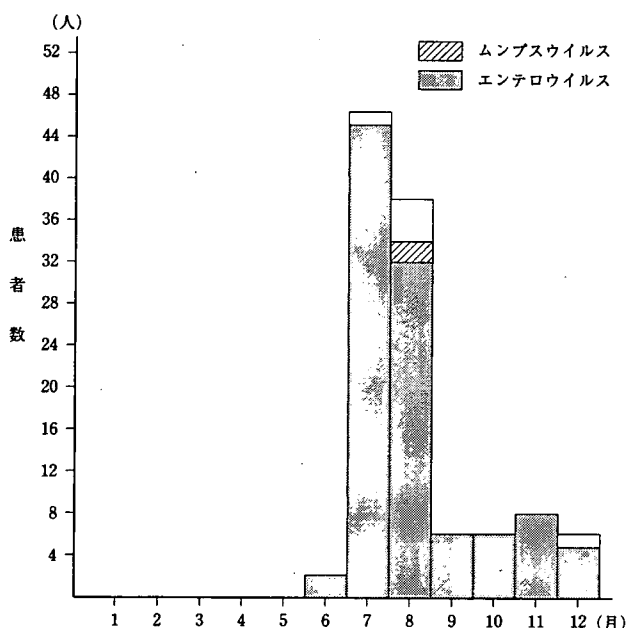


図2 無菌性髄膜炎患者髄液からのウイルス遺伝子の検出(1997年, 流行期)

た、高サイトカイン血症の存在が示されており、これが血管の破綻に関与すると推測されている。急性脳症の発症にかかわるウイルスとしては、インフルエンザウイルスやヒトヘルペスウイルス 6 型以外にも、麻疹ウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルスなどがあげられる。急性期には髄液、咽頭拭い液、直腸拭い液、血清などを採取・保存しておき、ウイルス分離法、PCR 法、血清学的診断法などにより、病原を確定する努力が必要である。

おわりに

PCR 法の導入により、髄膜炎や脳炎の病原診断がかなり高率になされるようになった。われわれの成績では、髄膜炎の 90% 以上で病原診断が可能であった。しかし、いかに高い感度の検出方法であっても、検体の採取時期や保存方法を誤れば検出は困難となる。病原診断の確率を向上させるためには、病初期の検体を確実に採取し、保存しておくことが重要であり、それが病原診断の生命線である。

文 献

- 1) Zoll G.J., Melcher W.J.G., and Kopecka H., et al.: General primer-mediated polymerase chain reaction for detection of enterovirus: application for diagnostic routine and persistent infections. *J Clin Microbiol* 30: 160-165, 1992.
- 2) Hosoya M., Ishiko H., and Shimada Y., et al.: Diagnosis of group A coxsackieviral infection using polymerase chain reaction. *Arch Dis Child* 87: 316-319, 2002.
- 3) Ishiko H., Shimada Y., and Yanaha M., et al.: Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence. *J Infect Dis* 185: 744-754, 2002.
- 4) Hosoya M., Honzumi K., and Sato M., et al.: Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. *J Clin Virol* 11: 117-124, 1998.
- 5) Hosoya M., Sato M., and Honzumi K., et al.: Application of polymerase reaction and subsequent phylogenetic analysis to the diagnosis of enteroviral infection in the central nervous system. *J Clin Virol* 25: S27-38, 2002.
- 6) Huang C., Chatterjee N.K., Grady L.J.: Diagnosis of viral infections of the central nervous system. *N Engle J Med* 340: 483-484, 1999.
- 7) 川崎幸彦, 細矢光亮, 永井真紀, 他: 福島県下における小児期発症急性脳炎・脳症 105 例の疫学的臨床的検討. *日本小児科学会雑誌*, 105 (6): 695-702, 2001.

〈シンポジウム〉非ヘルペス性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き

庄司 紘史

要旨：非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE) は両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示し、ウイルス学的にherpes simplex virus (HSV)-1, -2感染が否定される急性脳炎であるが、約50例の報告例が集積されている。一方、腫瘍に関連したALE症例、骨髄移植後のhuman herpesvirus 6 (HHV-6) の再活性化による症例、自己免疫疾患に伴う辺縁系脳炎などの類縁疾患群が報告されてきた。さまざまなウイルス感染、自己免疫疾患などを引き金とした感染・免疫学的機序を成因とする考え方が有力である。本学会において、急性可逆性辺縁系脳炎においてグルタミン酸受容体 (GluR ϵ 2) 抗体陽性、HHV-6関連の辺縁系脳炎の増加が明らかにされた。これらの最近の動きについて言及した。

(Neuroinfection, 10 : 41—43, 2005)

Key words：急性辺縁系脳炎, 単純ヘルペス脳炎, ヒトヘルペスウイルス 6, グルタミン酸受容体抗体

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, ALE) は、ヘルペス脳炎を集積している中で精力的なウイルス学的検索においてもherpes simplex virus (HSV) へのpolymerase chain reaction (PCR), HSV抗体が陰性で、MRI上の病変が側頭葉内側—海馬・扁桃体にほぼ限局した症例群として見出された^{1)~3)}。ヘルペス脳炎、傍腫瘍性辺縁系脳炎とスペクトルを組む新しいsubgroupと考えられ、大脳辺縁系が感染・免疫の場になっていることが注目される。2002年11月国立国府台病院での、いわゆる非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患に関する緊急検討会を経て多くのインパクトのある症例が集積され、腫瘍に関連した症例、自己免疫疾患に随伴した症例などの類縁、あるいは周辺疾患を有することが判明してきた⁴⁾⁵⁾。2004年3月東京女子医大、脳のシンポジウム I「脳炎・脳症」における討論⁶⁾を踏まえ、本学会では概念の整理、病態、周辺疾患を含めたシンポジウムが企画され、シンポジストの先生方からその内容を本誌に寄稿頂いた。また、一般演題においても多くの新たな知見が追加され、本号に特集的にまとめることができた。本稿では、グルタミン酸受容体 (GluR ϵ 2) 自己抗体の介在仮説、human herpesvirus 6 (HHV-6) による海馬脳症などを中心にminireviewを試みたい。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の動き

2003年末までのALEと類縁疾患の報告は検索し得た範囲で約50例にのぼる。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎などの名称で報告されている。原著報告⁷⁾⁸⁾が相次ぎ、小児例の記載⁹⁾や一部教科書にも取り上げられるに至った。主たる病態、原因は同定されていないが、ウイルス感染などを引き金とした免疫学的機序が推論されている⁶⁾。ヘルペスウイルス群感染とスペクトルを組むがいずれのウイルスも主病因とは同定されていない。少数ながら、単純ヘルペス脳炎例において両側海馬病変をMRIで認めた症例⁶⁾やEpstein-Barr virus感染後のALEの症例¹⁰⁾、また、エンテロウイルス¹¹⁾、ワクチン後のALEの報告が続いている¹²⁾ (See also p74~77)。

最近、HHV-6の急性辺縁系脳炎の報告¹³⁾¹⁴⁾が増加している。移植後などの免疫不全状態において発症しており、ALEにおける健常者での発症とは異なると考えられるが、海馬脳症hippocampal encephalopathyとも呼ばれ、両側海馬などに選択性がある点で注目される。Wainwrightら¹⁵⁾のHHV-6の幹細胞移植後の辺縁系脳炎5症例の報告では、髓

液所見を含め炎症所見がより軽微な特徴がある。3例において髄液からのHHV-6 PCR陽性で、HHV-6の再活性化の関与が強く疑われている。通常、移植後にHSV, varicella-zoster virus (VZV) 感染予防にaciclovirが投与され、cytomegalovirus感染にはganciclovirが投与される点で、ヘルペスウイルス群の中でもHHV-6の再活性化の頻度が高いことが予想される。

本号には、力丸ら¹⁵⁾ (See also p69~73) のALEの経過中にHHV-6による薬剤性過敏性症候群 drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) を合併した1症例、頼高ら¹⁶⁾ (See also p88~93) の幹細胞移植後hippocampal脳症3症例の報告が掲載されている。力丸らは、ALEの発症1カ月後にフェニトインによるDIHSの1症例の記載と類似文献4例をreviewしているが、DIHSに随伴したHHV-6辺縁系脳炎とALEへの抗てんかん薬投与に随伴したDIHSでのHHV-6の再活性化がみられる2群に分類している。後者の場合も当初から肝障害を認め、HHV-6の関与が否定できないと述べている。併せて、急性脳炎に対し、フェニトインなどの抗けいれん薬は日常的に投与されており、時に遭遇し得る病態と思われる。一方、頼高らのhippocampal脳症は幹細胞移植後約4週後に現れ、HHV-6がPCRで検出されているが、剖検時にはPCR陰性で抗体反応も陰性であった。Graft versus host disease (GVHD)、シクロスポリンなどの薬剤による脳症などが画像的に後頭葉白質所見を示すものの鑑別困難とされた。宮腰ら¹⁷⁾ は非血縁者臍帯血移植後の中枢合併症にHHV-6B脳炎1例および海馬脳症3例を報告しているが、免疫抑制剤タクロリムス投与下ではみられず、シクロスポリンとの関連を示唆した。以上の報告を通覧して、HHV-6が脳への潜伏感染時より大脳辺縁系と親和性のつよいことが推論されよう。

根本・湯浅ら¹⁸⁾¹⁹⁾ (See also p44~46) は、急性可逆性辺縁系脳炎 acute reversible limbic encephalitis (ARLE) の3例からグルタミン酸受容体GluR ϵ 2抗体を検出し、自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis (AMED-ARLE) と呼ぶことを提唱した。NMDA型のGluR ϵ 2抗体は、記憶学習・シナプス可塑性などに関与するイオンチャンネル抗体で、難治性てんかんを主徴とするRasmussen 脳炎・小児の慢性進行性持続性部分てんかん症例で特異性が高い²⁰⁾²¹⁾。塩見ら²²⁾ は、特異な脳炎・脳症後のてんかん acute encephalitis with re-

fractory, repetitive seizure (AERRP, 粟屋・福山) においてGluR ϵ 2 IgM, IgG抗体陽性率の高いこと報告している。高橋は、辺縁系などの限局型脳炎ではGluR ϵ 2抗体による発症機序を、全脳炎型においては後遺症に関与する作業仮説を提唱し、治療の確立へ向けた全国研究組織を呼びかけている。新たな展開が期待される(研究班公募申請, 2004. 11)。臨床像の幅を示すものとして、てんかん重積の先行例や側頭葉てんかんを呈したALE例の報告例が散見されており²³⁾²⁴⁾。これらの症例においてGluR ϵ 2抗体陽性とするれば、overlapしていく可能性があるものと思われる。Vincentら²⁵⁾ は可逆性辺縁系脳炎10例において、血清抗カリウムチャンネル抗体 voltage-gated potassium channels (VGKC) 陽性例を報告しているが、GluR ϵ 2抗体陽性例との接点があるか否かに興味を持たれる。

周辺疾患には、亀井²⁶⁾²⁷⁾ (See also p62~68) は、若年女性に好発する急性非ヘルペス脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis, AJFNHE) として、精神症状を主徴とした、急性発症し、重篤な経過で慢性経過を辿るが最終的には経過がよい一群の症例の存在を提唱している。病態と関連して、サイトカインの変動はIL-6の軽度増加、IFN- γ は感度以下の所見で、GluR ϵ 2抗体、GluR δ 2抗体の陽性率が高い点が報告された。ALE, ARLEなどとの位置付けが問題となるが、AJFNHEは全脳型と考察している。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経学 34 : 1083-1088, 1994.
- 2) Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al : Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Mult Scler* 2 : 83-87, 1996.
- 3) Shoji H, Koga M, Kusuhara T, et al : Differentiation of herpes simplex virus 1 and 2 in cerebrospinal fluid of patients with HSV encephalitis and meningitis by stringent hybridization of PCR-amplified DNAs. *J Neurol* 236 : 526-530, 1994.
- 4) 「神経内科」特集 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をめぐる最近の話題—そのI 59 : 1-56, 2003.
- 5) 「神経内科」特集 そのII 症例集 59 : 112-194, 2003.
- 6) 庄司紘史, 綾部光芳, 酒井宏一郎: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *神経進歩* 48 : 821-826, 2004.

- 7) 高橋輝行, 亀井 聡, 三木健司, ほか: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の自検2例における髄液中サイトカインの検討. 臨床神経学 43: 162—169, 2003.
- 8) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al: Non-herpetic acute limbic encephalitis. MRI findings and CSF cytokines. Intern Med 43: 42—48, 2004.
- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 35: 429—431, 2003.
- 10) 三木一徳, 竹尾一寿, 融 衆太, ほか: ganciclovirが著効した重症型辺縁系EBV脳炎の1例(会). Neuroinfection 9: 155, 2004.
- 11) 安部真彰, 坂田尚広, 木山真紀子, ほか: エンテロウイルスの関与が考えられた非ヘルペス性辺縁系脳炎(会). Neuroinfection 9: 160, 2004.
- 12) 大森博之, 池田徳之, 石原大二郎, ほか: インフルエンザワクチン接種後に生じた辺縁系脳炎の一例. Neuroinfection 10: 74—77, 2005.
- 13) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al: Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol 50: 612—619, 2001.
- 14) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, et al: Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. Ann Neurol 51: 771—774, 2002.
- 15) 力丸満恵, 村上龍文, 荻原宏毅, ほか: HHV-6DNA陽性のhypersensitivity syndromeの経過中に見られた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. Neuroinfection 10: 69—73, 2005.
- 16) Yoritaka A, Ohta K, Akiyama H, et al: Limbic encephalitis probably due to human herpesvirus 6 after stemcell transplantation. Neuroinfection 10: 88—93, 2005.
- 17) 宮腰重三郎, 藤崎譲士, 湯池晃一郎, ほか: 非血縁者臍帯血移植後の中枢神経合併症(会). Neuroinfection 9: 149, 2004.
- 18) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 59: 1—4, 2004.
- 19) 根本英明, 高橋幸利, 湯浅龍彦: 自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎 autoantibody mediated limbic encephalitis (AMED-ARLE). Neuroinfection 10: 44—46, 2005.
- 20) 高橋幸利: Rasmussen脳炎と抗神経抗体. 神経内科 59: 38—44, 2003.
- 21) Takahashi Y, Mori H, Mishima M, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology 61: 891—896, 2003.
- 22) 塩見正司, 石川順一, 戸川正生, ほか: 頻回のけいれんを伴う急性脳炎における辺縁系病変, 血清髄液ネオプテリン, 抗Glu ϵ 2抗体の検討(会). Neuroinfection 9: 105, 2004.
- 23) 橋本由紀子, 福島和子, 田野しのぶ, ほか: 側頭葉てんかんを呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科 58: 55—59, 2003.
- 24) 岡本裕嗣, 橋口昭大, 黒野明日嗣, ほか: 記憶力障害, 痙攣発作が急速に進行したが予後良好であった非ヘルペス性脳炎の1例. 神経内科 59: 149—154, 2003.
- 25) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 127: 701—712, 2004.
- 26) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎. 神経進歩 48: 827—836, 2004.
- 27) 亀井 聡: 若年女性に発症する非ヘルペス性脳炎の位置づけ. Neuroinfection 10: 62—68, 2005.

グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能

森 寿

中枢神経系において興奮性の速い神経伝達を担うグルタミン酸受容体 (GluR) チャンネルは、グルタミン酸の結合により陽イオンを透過するとともに神経細胞内にシグナル伝達を行うタンパク質分子である。遺伝子クローニングの結果、哺乳類の GluR チャンネル遺伝子ファミリーには、七つのサブファミリーに分類される 18 種のサブユニット分子が含まれることが明らかにされた。それぞれのサブユニット分子は RNA レベルでの多様性、時空間的な発現分布の多様性、機能修飾さらにサブユニット集合により機能的多様性を示し、この GluR チャンネル分子の多様性が脳機能の多様性の基盤と考えられる。遺伝子操作マウスを用いた GluR チャンネルの機能解析から、それぞれのサブユニットが記憶・学習におけるシナプス可塑性、神経回路形成、病態に関与することが明らかにされてきた。

はじめに

グルタミン酸受容体 (GluR) チャンネルは、中枢神経系において速い興奮性のシナプス伝達を担う主要な分子である。GluR チャンネルは神経伝達のみならず、記憶・学習や入力依存的神経回路形成の基盤と考えられるシナプス可塑性、さらには病態時の神経細胞死や精神病などにも深く関わりとされている。GluR チャンネルは特異性の高いアゴニスト、アンタゴニストを用いた研究から、薬理的にまず NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 型と non-NMDA 型に分類された。non-NMDA 型はさらに薬理的に、AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 型と KA (kainic acid) 型に分類された¹⁾。1989年に最初のチャンネル型 GluR サブユニット分子の遺伝子クローニングが報告され²⁾、それ以降、我々を含む多くのグループにより GluR チャンネルサブユニットのクローニングと分子レベルでの機能解析研究が展開された。

その結果、GluR チャンネルファミリーは、七つのサブファミリーに分類される 18 種のサブユニットから構成されることと、アミノ酸配列を元にした分子構造の相同性による分類が薬理的性質によく一致していることが明らかにされた。本稿では我々の研究を中心として、GluR チャンネルの分子的多様性と機能調節機構、ならびに遺伝子操作マウスの表現型解析より明らかにされたサブユニット分子の生理機能研究を紹介する。

1. GluR チャンネルの分子的多様性

1989年に Hollmann らが、アフリカツメガエル卵母細胞の発現系と電気生理学的手法を用い AMPA 型 GluR1 サブユニットのクローニングを報告した²⁾。この先駆的な研究を受け、世界中のいくつかの研究室が同様の発現クローニング法や、塩基配列の相同性を元にした PCR 法ならびにクロスハイブリダイゼーション法を用いて遺伝子クローニングを進め 1992 年までに、六つのサブファミリーに分類される 16 種類の GluR サブユニットの存在が明らかにされた³⁾。さらに 1995 年に七つめの NR3 サブファミリーがクローニングされ、最後のメンバーとなった NR3B サブユニットのクローニングが報告されたのは 2002 年である⁴⁾。クローニングされたサブユニットは、研究グループにより異なる命名がなされている。我々は、マウス GluR サブユニットを遺伝子クローニングした順に、サブファミリーごとに GluR α , GluR β , GluR γ , GluR δ , GluR ϵ ,

富山医科薬科大学大学院医学系研究科分子神経科学教室
(〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地)

Structure and function of divergent glutamate receptor channels

Hisashi Mori (Department of Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan)

表1 グルタミン酸受容体チャンネルサブユニットファミリー

サブタイプ	サブファミリー	サブユニット
AMPA型	GluR1-4 (GluR α)	GluR1 (GluRA, GluR α 1) GluR2 (GluRB, GluR α 2) GluR3 (GluRC) GluR4 (GluRD)
カイニン酸型	GluR5-7 (GluR β)	GluR5 GluR6 (GluR β 2) GluR7
	KA1,2 (GluR γ)	KA1 KA2 (GluR γ 2)
δ 型	GluR δ	GluR δ 1 GluR δ 2
NMDA型	GluR ϵ (NR2)	GluR ϵ 1 (NR2A) GluR ϵ 2 (NR2B) GluR ϵ 3 (NR2C) GluR ϵ 4 (NR2D)
	NR1 (GluR ζ)	NMDAR1 (GluR ζ 1, NR1)
	GluR χ	GluR χ 1 (NR3A) NR3B

GluR ζ と命名した⁹⁾(表1)。このアミノ酸配列を元に分類された GluR チャンネル遺伝子サブファミリーは極めてよく薬理学的分類に一致した。つまり GluR α が AMPA 型受容体に、GluR β と GluR γ がカイニン酸型受容体に GluR ϵ と GluR ζ が NMDA 型受容体に対応していた。一方、遺伝子クローニングにより薬理学的性質が不明であるが非常に重要な生理機能を担う GluR δ サブファミリーの存在が明らかにされた。

1.1 GluR チャンネルの基本構造

GluR チャンネルサブユニットは、アミノ末端部分にシグナルペプチド配列をもち、分子内に4箇所の疎水性領域(M1-M4)を有していることから、当初はアセチルコリン受容体、GABA受容体、グリシン受容体などのリガンド依存性チャンネルと同様に、アミノ末端とカルボキシル末端が細胞外に存在する構造が想定された。しかしながら、NMDA受容体サブユニットにおいてM4よりカルボキシル末端が細胞内に存在するリン酸化酵素によりリン酸化され機能修飾されること^{6,7)}や、GluR1の糖鎖付加部位の解析⁸⁾などから、現在ではM1よりアミノ末端側が細胞外に存在し、M2領域が細胞膜内でループし、M3-M4間が細胞外に存在し、M4からカルボキシル末端が細胞内に存在する3回膜貫通型モデルが想定されている(図1)。また、リガンド結合の中間状態の解析などから、GluRチャンネルサブユニットは、四量体として機能していると考えられている^{9,10)}。最近、脳内に存在するAMPA型GluRチャンネル多量体を精製し、その粒子の全体構造を電子顕微鏡で観察した結果が報告された。その結果、AMPA型GluRチャンネルはグルタミン酸などのリガンド存在下で全体構造が変化し、特にN末端部分の構造が大きく変化することが

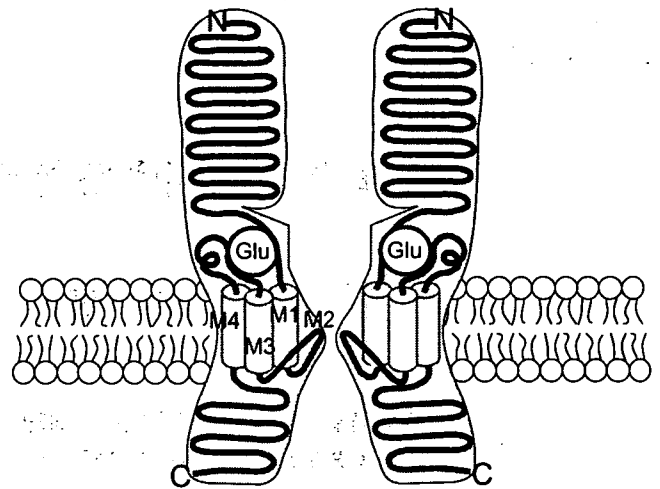


図1 GluRチャンネルサブユニットの構造

GluRチャンネルはサブユニットの四量体から構成される。ここでは、機能部位をあらわすために2サブユニットの組み合わせを示している。リガンド結合部位がM1に近いアミノ末端部分とM3-M4間の二つの領域で構成される。リガンド結合部位よりアミノ末端には、サブユニットの会合などの機能があると考えられている。イオン透過選択性がM2ループ領域で決められている。細胞内カルボキシル末端はシナプス局在やシグナル伝達に関わるタンパク質複合体との相互作用部位である。

明らかにされている¹¹⁾。

1.2 RNAレベルでの制御によるサブユニットの構造的多様性

GluRチャンネルサブユニット分子は、mRNAスプライシングによりさらに多様性を示す。AMPA型のGluR1-GluR4では、M4領域直前のアミノ末端側に flip あるいは flop と名付けられたエクソンが挿入されることにより2種類のスプライス変異が生じる¹²⁾。また、M4以降のカルボキシル末端部分にスプライス変異が存在する¹³⁾。KA型のGluR5-GluR7でも、同様にM4以降のカルボキシル末端にスプライス変異が存在する¹⁴⁾。NMDA型のGluR ζ 1(NR1)では、M1のアミノ末端側で1カ所、M4よりカルボキシル末端側で2カ所のスプライス部位があり、これらのスプライスの組み合わせにより合計8種類のスプライス変異体を構成する¹⁵⁾。これらのGluRサブユニットのスプライス制御は脳内部位特異性があり、さらに入力依存的スプライスの制御が起きることも示唆されている¹⁶⁾。

また、AMPA型ならびにKA型ではRNA編集(editing)により特定部位のアミノ酸置換が生じる。特にAMPA型GluR2では、M2内に存在するアルギニン(R)に対応する染色体遺伝子上の配列はグルタミン(Q)をコードしているが、これはRNAのプロセッシング過程でdsRNA依存のアデノシンデアミナーゼを介した編集によりRをコードするように変換されるためである¹⁷⁾。KA型のGluR5-GluR7でもM2内およびM1内でRNA編集に

よりアミノ酸置換を生じる¹⁸⁾。このような mRNA レベルの制御により形成されるサブユニットの多様性が、GluR チャンネルサブユニットのさらなる分子的多様性を担っている。

1.3 サブユニット分子集合に基づく機能的多様性

GluR サブユニットは分子的に多様性を示し、サブユニットが組み合わさることで機能的多様性を示す。

神経細胞で発現している AMPA 型 GluR チャンネルは一般的には Ca^{2+} を透過しない。再構成系において GluR1 のみを発現させた場合には、 Ca^{2+} の透過が観察される。GluR1 と GluR2 を共発現させるとチャンネル活性の増加、リガンドに対する親和性の上昇とともに Ca^{2+} 透過性が抑制される¹⁹⁻²¹⁾。従って、GluR1 と GluR2 サブユニットが集合し AMPA 型 GluR を形成すると共に、イオン透過性は GluR2 に担われている。このように、AMPA 型 GluR サブユニットはサブファミリー内で組み合わさり機能している。

KA 型 GluR には、イオンチャンネル活性を示す GluR5, GluR6, GluR7 のサブユニットファミリーと、それ自体はチャンネル活性を示さないが高親和性カイニン酸結合能を有する KA1, KA2 サブユニットファミリーの二つが含まれる。これら二つの異なるサブユニットファミリーが組み合わさり、より親和性の高い、かつ大きな活性を示す KA 型 GluR チャンネルを形成する^{22,23)}。

NMDA 型の GluR ϵ (NR2) と GluR ζ 1 (NR1) は組み合わさることにより非常に活性の高い NMDA 型 GluR を形成する²⁴⁾。NMDA 型 GluR は、大きなチャンネル活性を示す際には、リガンドとしてグルタミン酸とともにグリシンを必要とするが、グルタミン酸は GluR ϵ (NR2) サブユニットに結合し、グリシンが GluR ζ 1 サブユニットに結合する²⁵⁾。一方、NR3 サブファミリーは、NMDA 型 GluR に組み込まれ、 Ca^{2+} 透過性を低下させチャンネル活性を低下させる機能がある^{4,26)}。

GluR δ サブファミリーは、アミノ酸相同性から non-NMDA 型 GluR と NMDA 型 GluR の中間に位置するサブユニットファミリーである²⁷⁾。GluR δ 1 は主に胎児期の中枢神経系に弱いながら広く発現し出生後は発現が低下する胎児型サブユニットである。一方、GluR δ 2 は小脳の発生に伴って発現し、プルキンエ細胞に特異的に発現する分子である。興味深いことに GluR δ 2 サブユニットは、プルキンエ細胞樹状突起の中で平行線維とのシナプスに局在する²⁸⁾。現在までに GluR δ サブユニットにはグルタミン酸結合能は検出されておらず、また、他の GluR サブユニットと組み合わせても性質の変化を引き起こさないことから薬理的性質も不明のままである。

さらに、それぞれの GluR チャンネルサブユニットの発現は脳内部位および発達段階で大きく変化している^{3,29)}。

従って以上の事実から、脳内の GluR チャンネルは、発達段階および脳内部位により機能的多様性が生じるものと考えられる。

2. GluR チャンネル分子の機能部位

GluR チャンネル分子の重要な機能の一つはシナプス可塑性の制御である。記憶・学習あるいは神経回路形成の基礎と考えられているシナプス可塑性は、経験あるいは入力依存的にシナプスにおける神経伝達効率が増加する現象である³⁰⁾。シナプス伝達効率の変化は両方向的に起こり増強される場合と抑圧される場合がある。特に解析が進んでいる海馬 CA1 領域の長期増強 (LTP) は、通常のシナプス伝達を担っている AMPA 型 GluR チャンネルの応答がテタヌス刺激等の強い入力後に増強し、増強状態が長く続く現象である。強い入力はプレシナプス側からのグルタミン酸の放出を増大しポストシナプス側の AMPA 型 GluR を活性化して神経細胞の脱分極を継続させる。このことが、通常では Mg^{2+} により活性阻害されている NMDA 型 GluR チャンネルの活性化を引き起こし、 Ca^{2+} を流入させる。このような強い入力を経験したシナプスでは、AMPA 型 GluR チャンネルの応答が増大する。従ってシナプス可塑性における GluR の制御機構を明らかにする際には、GluR チャンネル分子のグルタミン酸の結合部位とイオン選択性を決定するチャンネル部位、ならびにチャンネル分子の活性制御部位などの同定が重要となる。

2.1 リガンド結合部位

GluR のリガンド結合部位は、M1 に近いアミノ末端側細胞外領域の約 150-170 アミノ酸からなる部分 (S1) と、M3-M4 間の約 150-170 アミノ酸からなる細胞外領域 (S2) により構成されている。S1 と S2 部分は GluR チャンネルファミリー全体にわたり相同性のある部分で、バクテリアのアミノ酸結合タンパク質と低いながらも相同性を示す。S1 と S2 をリンカー配列で結合させたポリペプチド鎖が GluR チャンネル分子と同様のリガンド結合能を持つ³¹⁾。GluR2 サブユニットの S1-S2 部位にカイニン酸を結合させた分子の結晶構造が解析され、1 サブユニット分子内の S1 と S2 から形成されるポケット構造にカイニン酸が結合することが示されている³²⁾。

2.2 イオンチャンネル部位

AMPA 型 GluR は通常 Ca^{2+} を透過しない。このイオン選択性に関わると考えられる M2 内のアミノ酸配列を AMPA 型の GluR1-GluR4 の四つのサブユニット間で比較すると、他のサブユニット全てでグルタミン (Q) である位置が GluR2 サブユニットのみでアルギニン (R) である。この GluR2 の R を Q に変異導入することで、AMPA 型 GluR が Ca^{2+} を透過する³³⁻³⁵⁾。従って、AMPA 型 GluR のイオン透過性は RNA 編集により構成される GluR2 の

M2のRで決定されている。KA型GluRのGluR6においても同じ位置の(Q/R)がイオン透過性に関与している³⁶⁾。AMPA型およびKA型GluRチャンネルサブユニットのM2の(Q/R)に対応する位置にNMDA受容体サブユニットであるGluRε, GluRζ1サブユニットではアスパラギン(N)が存在する。変異の導入により、このNがNMDA受容体の電位依存性の基礎となっているMg²⁺による阻害と、シナプス可塑性制御の基礎となっているCa²⁺の透過性を制御していることが明らかにされた^{37,38)}。また、NMDA受容体の多くのチャンネルブロッカーが作用する部位もこの部分である³⁹⁾。

2.3 機能修飾部位

シナプス可塑性の分子機構としてAMPA受容体の活性制御が集中的に研究されている。特に海馬CA1におけるLTPはNMDA受容体からのCa²⁺流入によるシグナル伝達の結果引き起こされるAMPA受容体の機能増強であり、分子機構としてGluR1のリン酸化によるチャンネル活性増強と、シナプスへのAMPA受容体の輸送増加が考えられている。一方LTDは、GluR2のリン酸化と内在化(internalization)により制御されていると考えられている(図2)。GluR分子のこれらの機能修飾に関わる領域は細胞内カルボキシル末端である。リン酸化による機能修飾としてAMPA型GluR1サブユニットの細胞内C末端に位置する831番目のセリン(S)が、カルシウム-カルモジュリン依存的リン酸化酵素II(CaMKII)とCキナーゼ(PKC)によりリン酸化され、845番目のSがAキナーゼ(PKA)によりリン酸化される。そしてこれらの部位のリン酸化がAMPA受容体チャンネルの活性を直接亢進することや、LTPとこれらの部位のリン酸化に相関があることが報告されている^{40,41)}。また、小脳プルキンエ細胞におけるLTDの誘導にはGluR2の880番目のSのリン酸化に関わることが報告されている⁴²⁾。

GluRチャンネルサブユニットの細胞内カルボキシル末端は、シナプスにおける多くのタンパク質群との会合領域として機能している。この領域に結合する多くの分子が明らかにされ、特にポストシナプスの足場(scaffold)タンパク質群が、GluRのシナプス局在やシグナル伝達制御に大きな機能を果たしている。たとえば、AMPA受容体サブユニットにはGRIP(glutamate receptor interacting protein)などのPSD(post-synaptic density)タンパク質群が結合している⁴³⁾が、LTP誘導時のAMPA受容体のシナプスへの輸送増加は、CaMKIIによるPSDタンパク質群の制御を介したGluR1サブユニットの輸送増加により行われていることが示唆されている⁴⁴⁾。NMDA受容体が脳から抗体を用いて精製され、足場タンパク質と共にシグナル伝達と細胞接着に関わる分子群が複合体を形成し

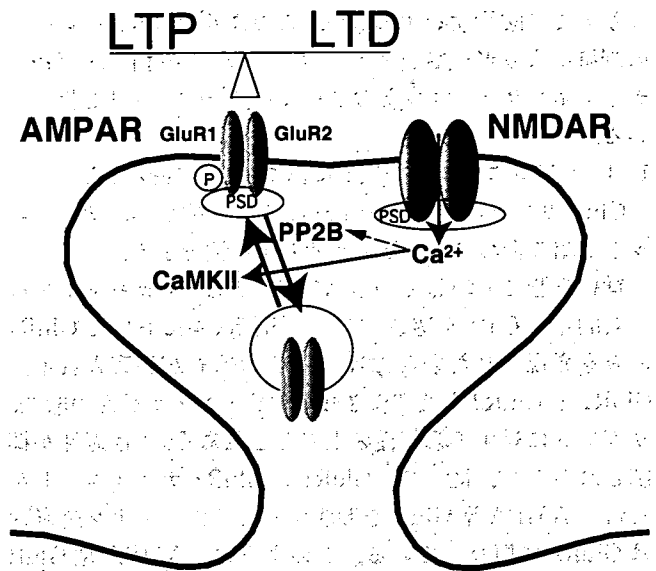


図2 シナプス可塑性とGluRチャンネル

NMDA受容体はCa²⁺を透過し、また細胞内タンパク質分子との相互作用を介して細胞内シグナル伝達を行っている。NMDA受容体からのシグナル伝達により制御される細胞内リン酸化酵素と脱リン酸化酵素の作用により、AMPA受容体の機能とシナプスへの輸送が制御され、シナプス可塑性が引き起こされると考えられている。CaMKII(calcium calmodulin-dependent protein kinase II)、PSD(postsynaptic densityタンパク質分子群)、PP2B(protein phosphatase 2B/calcineurin)。

ていることが明らかにされている⁴⁵⁾。このように、シナプスにおけるGluRを中心とした複合体の形成はシグナル伝達とシナプス機能の効率的な制御に重要であると考えられる。前述のようにGluRδサブファミリーの機能は不明であるが、GluRδ2サブユニットは小脳LTDの誘導に非常に重要な分子である。結合分子の検索が行われGluRδ2の細胞内カルボキシル末端に結合するPSDタンパク質群が同定されている⁴⁶⁻⁴⁹⁾。GluRδ2がLTDに関わるメカニズムは不明であったが、細胞内カルボキシル末端で足場タンパク質の一つであるShankと結合しGRIPを介してAMPA受容体と複合体を形成しLTD制御に関わる可能性があることを、我々は明らかにしている⁵⁰⁾。

2.4 その他の機能制御部位

AMPA型GluRの細胞表面への輸送とシナプス局在の制御⁵¹⁾、あるいはAMPA受容体の活性増強⁵²⁾の観点からAMPA受容体と特異的に相互作用する分子Stargazinファミリーの分子機能と制御機構に注目が集まっているが、AMPA受容体側の会合部位は明らかになっていない。S1領域よりアミノ末端部分はGluR分子でも相同性が低く機能は不明である。また、この部分を欠損させてもチャンネル機能に影響しないことがGluR4で示されている⁵³⁾。しかしながら、培養神経細胞に過剰発現させた

GluR2 サブユニットアミノ末端部位が樹状突起のスパイン形成に重要であることが示されており、なんらかの分子との相互作用を介してシナプス構造の制御に関わる可能性がある⁵⁴⁾。

RNA スプライシングにより構成される M4 直前の細胞外領域に存在する flip-flop エキソンにより構成される領域は AMPA 受容体チャンネルの脱感作の制御に関わる¹²⁾。

3. GluR 遺伝子操作マウスを用いた 個体レベルでの機能解析

遺伝子操作が可能なマウス個体レベルでの機能解析が行われ、それぞれの GluR サブユニットが多様な生理機能に関わることが明らかにされている。

3.1 AMPA 受容体遺伝子操作マウス

1) GluR1 遺伝子ノックアウト (KO) マウス

海馬には AMPA 型 GluR のうち GluR1 と GluR2 が主に発現している。GluR1 KO マウスは CA1 領域の LTP が消失していたが、海馬依存的な空間学習能力を調べるモリスの水迷路では学習障害は検出されなかった⁵⁵⁾。さらに詳しい解析の結果、LTP 誘導直後のシナプス電流の上昇が小さいことと海馬依存的な T 字迷路を用いた空間作業記憶において学習障害が検出された⁵⁶⁾。従って、作業記憶の獲得に GluR1 依存的な急速なシナプス伝達の変化が関わっていると考えられている。

2) GluR1 リン酸化部位点変異マウス

前述のように GluR1 サブユニットの細胞内カルボキシル末端に位置する 831 番目の S と 845 番目の S はリン酸化され、これらのリン酸化状態が LTP と LTD に関連することが知られていた。従って、これら 2 カ所の S をアラニン (A) に変換しリン酸化されない GluR1 を発現させたマウスが作製され解析されている⁵⁷⁾。その結果、この変異マウスでは、海馬 CA1 の LTP が減弱し、LTD が消失していた。このマウスは通常のモリス水迷路学習には障害はないが、迷路のゴール位置を変更し新しく学習させた場合の記憶保持に有為な障害が検出された。従って GluR1 のこれらの部位のリン酸化が、シナプスでの AMPA 受容体の維持と可塑性の制御、さらに特定の学習課題における記憶保持に重要であると考えられている。

3) GluR2 KO マウス

AMPA 型 GluR の Ca^{2+} を透過しない性質は GluR2 により担われている。GluR2 KO マウスは、正常マウスと一緒に育てると競合に負けて生後 2-3 週で発育が遅れ約 20% の変異マウスが死亡する。競合を下げることで十分成長するが、探索行動量の減少や協調運動障害が観察される⁵⁸⁾。シナプス伝達解析の結果、 Ca^{2+} 透過性が約 9 倍上昇しており、LTP も約 2 倍増強していた。従って、GluR2 は

個体レベルでの Ca^{2+} 透過性の制御とシナプス可塑性、行動発達に関わることが明らかとなった。

4) GluR2 RNA 編集変異マウス

GluR2 サブユニットの M2 内の RNA 編集が起らないマウスが作成し解析されている。GluR2 の M2 をコードしているエキソン 11 下流のイントロン 11 に RNA 編集に関わる dsRNA 依存的アデノシンデアミナーゼの認識部位が存在する。この配列をヘテロに破壊したマウスでは生後 12 日までにてんかん発作が出現し 3 週齢までに死亡する⁵⁹⁾。従って、GluR2 (Q) の変異はドミナントネガティブとして機能する。これらの結果から、GluR2 の RNA 編集は脳機能と生存に必須である。

5) GluR3 KO マウス

GluR3 遺伝子は X 染色体上に位置し KO マウスの雄は繁殖効率が悪い。しかしながら GluR3 KO マウスはコントロールマウス同様に成長し通常の行動において異常も見いだされていない。この変異マウスでは、基本的なシナプス伝達も変化していないが、海馬 CA1 の LTP が増強している一方 LTD には差が無い⁶⁰⁾。GluR2 と GluR3 の両遺伝子 KO マウスでも、海馬 CA1 の LTP も LTD も観察されることから、GluR1 単独で様々なシナプス可塑性を引き起こせると考えられる⁶⁰⁾。

3.2 KA 受容体遺伝子操作マウス

1) GluR5 KO マウス

GluR5 は海馬 CA1 領域の GABA 作動性の抑制性介在神経細胞に高く発現することから、この細胞の KA 受容体サブユニットとして重要と考えられていた。しかしながら GluR5 KO マウスは正常に成長し繁殖可能であり、解析の結果、KO マウスにおいても CA1 介在神経細胞での KA 受容体には異常は観察されず、この細胞の KA 受容体には GluR6 サブユニットが重要であることが示唆された⁶¹⁾。

2) GluR6 KO マウス

GluR6 KO マウスは体重が少し減少するが成長し繁殖可能である。KA 受容体が多い海馬 CA3 領域でカイニン酸による電流応答が減少しており、またカイニン酸投与により誘導される神経毒性に抵抗性を示す⁶²⁾。この変異マウスでは海馬 CA1 介在神経細胞での KA 受容体応答が無くなることから GluR6 が関与していると考えられる。また特に、GluR6 KO マウスでは、CA1 内の介在神経細胞間のプレシナプス機能に影響が出ることから、プレシナプスに存在する KA 受容体として機能していると考えられる⁶¹⁾。

3) KA2 KO マウス

KA2 KO マウスは正常に成長し繁殖可能であり行動学的異常も見いだされていない。海馬の苔状線維-CA3 間シナプス伝達のプレシナプス成分にもポストシナプス成分にも影響を与えることから、KA2 はシナプスの両側で機能