

していると考えられる⁶⁵⁾。

3.3 NMDA 受容体遺伝子操作マウス

1) GluR ϵ 1 (NR2A) KO マウス

GluR ϵ 1 KO マウスは海馬 CA1 領域での NMDA 受容体チャンネル活性が半減しており LTP も減弱していた。さらにモリスの水迷路学習で障害が見いだされた⁶⁴⁾。これらのことから、分子的に多様な GluR ϵ サブユニットのうち、GluR ϵ 1 はシナプス可塑性とともに記憶・学習に関わる分子であることが明らかにされた。また、文脈依存的恐怖条件付け学習の解析から、GluR ϵ 1 はシナプス可塑性と文脈学習の閾値に関わることが示された⁶⁵⁾。さらに、運動学習の一つである瞬目反射条件付け学習のうち、条件刺激 (CS) である音と非条件刺激 (US) である電気ショックの時間間隔が長い課題において学習獲得に障害を示した⁶⁶⁾。この課題の運動学習には、脳破壊実験から海馬が必要なことが明らかにされており、海馬の GluR ϵ 1 を含む NMDA 受容体が重要と考えられる (図 3)。

GluR ϵ 1 KO マウスでは、脳虚血により引き起こされる脳障害の程度が軽減する⁶⁷⁾。従って虚血に伴う神経細胞死に GluR ϵ 1 サブユニットを含む NMDA 受容体に関わっていることが分子遺伝学的観点から明らかにされた。

さらに、GluR ϵ 1 KO マウスでは、統合失調症の陽性症状様の行動量の増加が観察され、ドーパミンとセロトニン

系の機能亢進が明らかにされた。解析の結果、これらの影響は GABA 作動性の抑制性介在性神経細胞の機能低下によると考えられる⁶⁸⁾。統合失調症の病態生理としてドーパミン系の機能亢進と NMDA 受容体の機能低下が示唆されていることから、GluR ϵ 1 KO マウスは統合失調症のモデル動物として有用と考えられる。

2) GluR ϵ 2 (NR2B) KO マウス

GluR ϵ 2 は胎生期の中枢神経に広く発現するが、生後発達に従って発現が前脳に限局する。GluR ϵ 2 KO マウスは、正常に出生するが哺乳反射の欠如により生後 24 時間以内に死亡する⁶⁹⁾。人工哺乳により生存させた KO マウスでは、海馬 CA1 の NMDA 受容体活性が欠損しており、この時期に検出される海馬 LTD も観察されなかった。また、脳幹三叉神経脊髄路核での体性感覚地図が形成されないことから、GluR ϵ 2 はシナプス可塑性とシナプス形成に関わる重要な分子であることが明らかになった。

3) GluR ϵ 2 細胞内カルボキシル末端欠損マウス

GluR ϵ サブユニットの細胞内カルボキシル末端領域はポストシナプスにおけるタンパク質複合体との会合に重要な部位である。この部分を欠損させた GluR ϵ 2dC マウスは、GluR ϵ 2 KO マウスと同様に脳幹三叉神経脊髄路核での体性感覚地図が形成されず生後死亡する。解析の結果、NMDA 受容体のシナプス局在が障害されていることが明

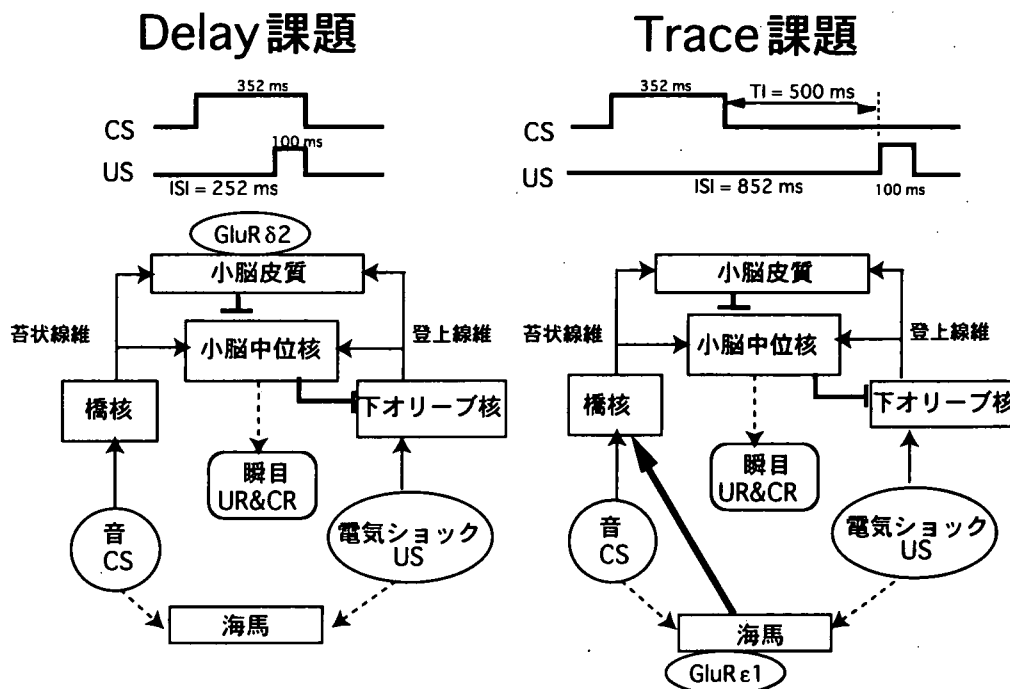


図 3 GluRKO マウスの解析より明らかにされた課題依存的な瞬目反射条件付け運動学習
 瞬目反射条件付け運動学習は、与える条件刺激 (CS) と非条件刺激 (US) の時間的重なりにより、異なる神経回路と異なる GluR が関わる。CS と US が重なる場合には小脳プルキンエ細胞の GluR δ 2 が重要であり (左)、CS と US の時間間隔が長い場合には、海馬の NMDA 受容体 GluR ϵ 1 サブユニットが重要である (右)。

らかとなった⁷⁰⁾。また、同様の GluR ϵ の細胞内部分の欠損によりシグナル伝達が障害されることが示唆されている⁷¹⁾。

4) GluR ϵ 2 ヘテロ欠損マウス

GluR ϵ 2 KO マウスは出生後致死となるが、ヘテロ欠損マウスはコントロールマウスと同様に成長し繁殖も可能である。ところが、GluR ϵ 2 ヘテロ欠損マウスは、他の GluR ϵ サブユニットのヘテロ欠損マウスやホモ欠損マウスよりも著明に音驚愕反射が亢進していた⁷²⁾。音驚愕反射の一次回路は脳幹に存在し、GluR ϵ 2 は成体では前脳に限局して発現することから、前脳の GluR ϵ 2 サブユニットが驚愕反射の修飾に重要であると考えられる。

5) GluR ϵ 2 過剰発現マウス

KO マウスとは逆に GluR ϵ 2 サブユニットを前脳部でのみ過剰発現させたトランスジェニックマウスが作成され解析されている。このマウスでは NMDA 受容体チャンネルの機能亢進、海馬 CA1 の LTP の上昇が観察され、複数の課題において学習の向上が認められ smart マウスと呼ばれている⁷³⁾。この結果から、GluR ϵ 2 は NMDA 受容体依存的シナプス可塑性と記憶・学習に関わる重要な分子であると考えられる。

6) GluR ϵ 3 (NR2C) KO マウス

GluR ϵ 3 は生後に小脳顆粒細胞に発現するサブユニットである。GluR ϵ 3 KO マウスでは、コンダクタンスの小さな NMDA 受容体応答が欠損しているが行動学的異常はほとんど無い^{71,74,75)}。

7) GluR ϵ 4 KO マウス

GluR ϵ 4 は胎生期の間脳、脳幹を中心として広く発現するが、出生後は発現が低下する胎児型の NMDA 受容体サブユニットである。GluR ϵ 4 KO マウスは、対照マウスと同様に成長、繁殖する。このマウスでは新奇環境での自発運動が低下しており、恐怖反応を引き起こすストレスに対する感受性が低下していることから、情動に障害があることが示唆されている^{76,77)}。

8) GluR ζ 1 (NR1) KO マウス

GluR ζ 1 は胎児期から中枢神経系に広く強く発現している。GluR ζ 1 KO マウスは出生直後に死亡する。NMDA 受容体チャンネル活性が欠損しており、三叉神経脊髄路核の体性感覚地図の形成が障害されていた^{78,79)}。

9) 終脳特異的 GluR ζ 1 欠損マウス

GluR ζ 1 KO マウスは出生直後致死であるために、脳内特定領域で遺伝子欠損させたコンディショナルノックアウトマウスが作成されている。終脳特異的発現遺伝子 *emx1* のプロモーターを用いて Cre 組換え酵素 (Cre) を発現させ、終脳特異的に GluR ζ 1 を欠損させたマウスでは、大脳皮質 4 層に形成される頬ヒゲに対応したバレルと呼ばれる体性感覚地図のパターン形成が障害されていた⁸⁰⁾。従っ

て、NMDA 受容体が大脳皮質体性感覚野の入力依存的シナプス発達に重要であることが示された。

10) 海馬 CA1 領域特異的 GluR ζ 1 KO マウス

海馬 CA1 領域特異的に Cre を発現させたトランスジェニックマウスを用い、CA1 領域特異的 GluR ζ 1 KO マウスが作成されている。このマウスでは、海馬 CA1 特異的に NMDA 受容体が欠損し、LTP も起こらなかった⁸¹⁾。また、空間記憶が必要な水迷路学習が阻害されているとともに、海馬内に形成される場所細胞の協調的な発火に障害が観察された⁸²⁾。従って、海馬 CA1 の NMDA 受容体依存的シナプス可塑性が空間学習と海馬 CA1 内の空間表現に重要であると考えられた。また、CS と US に時間間隔のある恐怖条件付けを用いた行動解析から海馬 CA1 の NMDA 受容体は時間的記憶にも重要であることが示されている⁸³⁾。

11) 海馬 CA3 領域特異的 GluR ζ 1 KO マウス

海馬 CA3 領域特異的に Cre を発現させたトランスジェニックマウスを用い、CA3 領域特異的 GluR ζ 1 KO マウスが作成され解析されている。このマウスでは CA3 領域の反回性回路における NMDA 受容体依存的な LTP が障害されており、空間学習の獲得と保持は正常であるが、十分な手がかり情報がないと記憶の想起に障害があることが示されている⁸⁴⁾。また、手がかりが減少した場合に CA1 領域の場所細胞の受容野が十分に保持されないことが示されている。これらの結果は、海馬内でも領域特異的に NMDA 受容体が異なる機能を担っていることを示す。

12) GluR ζ 1 on-off マウス

海馬 CA1 特異的 GluR ζ 1 KO マウスに、テトラサイクリン遺伝子発現制御システムを導入することにより、海馬 CA1 領域特異的に NMDA 受容体の発現を on-off できるマウスが作成されている。このマウスを用い空間学習課題の記憶獲得前、獲得後の保持強化、および想起における CA1 領域 NMDA 受容体の役割が調べられた。その結果、記憶獲得前の GluR ζ 1 発現抑制が記憶の獲得を阻害したのみならず、記憶獲得後の GluR ζ 1 の発現抑制も記憶の保持強化を障害した⁸⁵⁾。一方、想起前の NMDA 受容体の抑制は影響しなかった。従って、記憶の保持強化過程においても海馬 CA1 の NMDA 受容体の活性化が重要であることが示唆された。

13) NR3A KO マウス

NR3A KO マウスは対照マウスと同様に成長、繁殖し行動学的異常は認められていない。しかしながら、KO マウス由来神経細胞では NMDA 受容体チャンネル反応が増大しており、樹状突起スパイン数の上昇とスパインヘッドの拡大、スパインネックの伸長が見られることから、シナプス形成の制御に関わっていると考えられている⁸⁶⁾。

3.4 GluR δ 2 遺伝子操作マウス

1) GluR δ 2 KO マウス

GluR δ 2 は、小脳プルキンエ細胞の平行線維シナプスに局在する分子であることから、小脳の重要な機能を担うと考えられた。実際に GluR δ 2 KO マウスは運動失調を示し、平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの可塑性である長期抑圧 (LTD) が障害されていた⁸⁷⁾。また、平衡障害時の運動適応が障害されている⁸⁸⁾。GluR δ 2 は小脳プルキンエ細胞特異的発現を示すことから、運動学習におけるプルキンエ細胞の機能を検証する優れたマウス系統である。小脳が必須の運動学習課題である瞬目反射条件付けにおいて GluR δ 2 KO マウスは学習獲得が阻害されていた⁸⁹⁾。しかしながら、その障害は、連合に用いた CS と US が時間的に重なって与えられる課題においてであった。一方、CS と US が重ならない課題では GluR δ 2 KO マウスは対照マウスと同様に学習することができた⁹⁰⁾。従って、これらの結果から GluR δ 2 は特定の課題の運動学習獲得に重要であること、および学習課題依存的に学習獲得に関わる脳内システムが変化することが示された (図3)。さらに GluR δ 2 KO マウスでは、シナプス形成に異常が見いだされている。

電子顕微鏡レベルの詳細な形態学的解析から、平行線維-プルキンエ細胞シナプスの減少とプレシナプス構造が存在しないフリー・スパインの出現が観察されている⁹¹⁾。さらに、プルキンエ細胞に入力しているもう一つの興奮性線維である登上線維の多重支配が残存しており、登上線維シナプスの遠位化も起きている⁹²⁾。従って GluR δ 2 サブユニットは発達過程における小脳プルキンエ細胞のシナプス形成と安定性を制御する中心分子であることが明らかとなった。

2) 誘導型 GluR δ 2 KO マウス

遺伝子 KO の発生過程での影響を回避し、成体脳での遺伝子 KO を実現するために、我々は Cre と変異型プロゲステロン受容体との融合遺伝子 (CrePR) を用いた誘導型の遺伝子ノックアウト系を確立した⁹³⁾。この CrePR を C57BL/6 系統由来の ES 細胞での標的遺伝子組換えを用いて GluR δ 2 遺伝子座に挿入することにより小脳プルキンエ細胞特異的かつ誘導型の遺伝子欠損マウスを作成した⁹⁴⁾。このマウスと GluR δ 2 遺伝子座に Cre の認識配列を挿入したマウスを掛け合わせ、両遺伝子を持ったマウスに CrePR の活性化薬である RU486 を投与し成体での

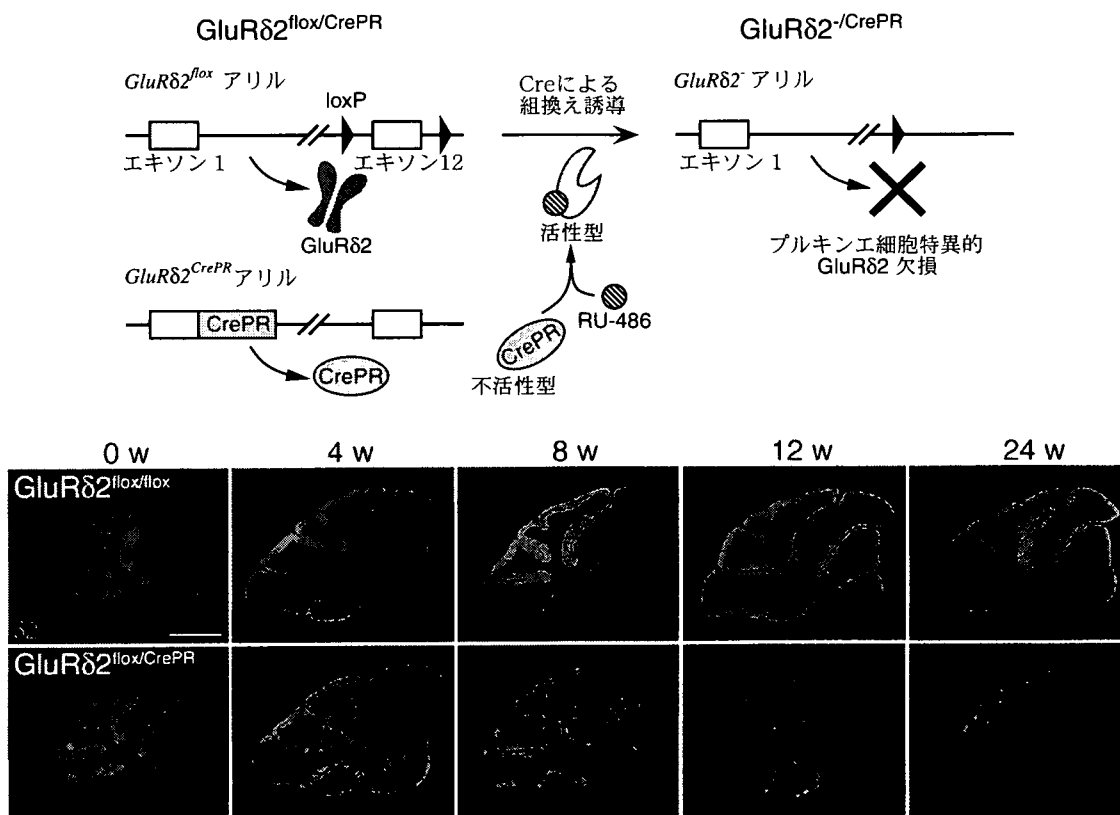


図4 CrePRを用いたGluR δ 2の成体脳での誘導型遺伝子ノックアウト

(上) 成体脳での GluR δ 2 遺伝子欠損の模式図。CrePR が RU-486 の投与により活性化されて GluR δ 2 の遺伝子欠損を引き起こす。(下) 小脳における GluR δ 2 の免疫組織化学。RU-486 投与後 GluR δ 2 のシグナル (赤) が消失していく。スケールバーは、1 mm。

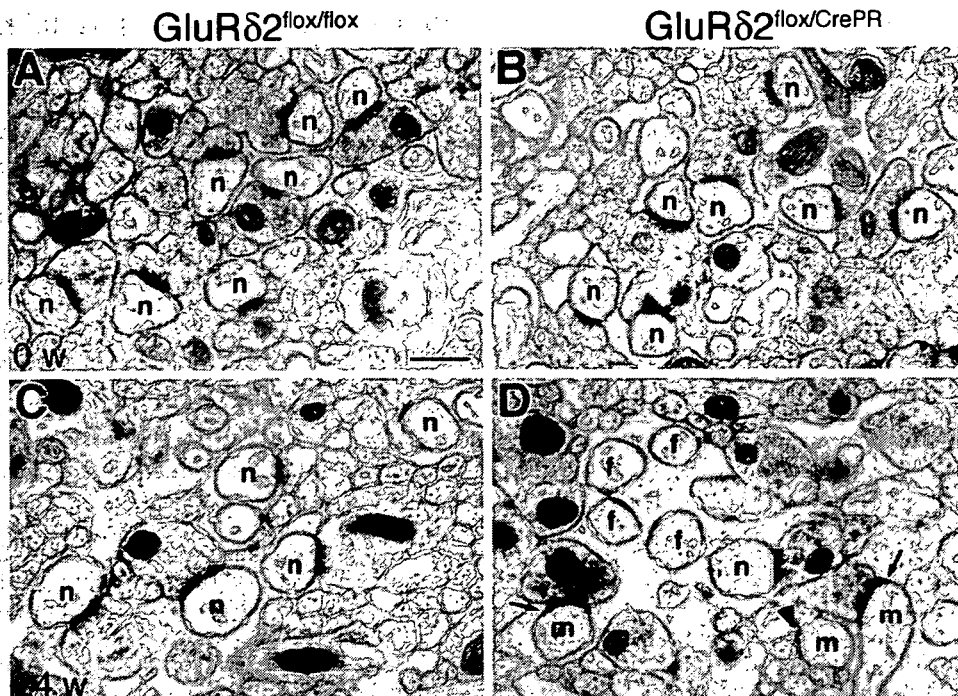


図5 成体での $GluR\delta 2$ 欠損マウスで観察されたシナプス異常。RU-486 投与前 (A, B) と投与後 24 週 (C, D) でのコントロールマウス (A, C) と $GluR\delta 2$ 欠損誘導マウス (B, D) の平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの構造。電子顕微鏡観察で比べると, D でシナプスのプレ側とポスト側のミスマッチ (矢印), と異常スパイン (矢頭) ならびにフリー・スパイン (f) が観察された。正常シナプス (n), ミスマッチシナプス (m), スケールバーは 500 nm。

$GluR\delta 2$ の欠損に成功した (図4)。このマウスでは, $GluR\delta 2$ の欠損に伴い, 平行線維-プルキンエ細胞間シナプスのプレシナプス側の拡大とポストシナプス側の縮小によりシナプスのミスマッチが生じた。さらに $GluR\delta 2$ の欠損の進行によりプレシナプス構造が消失したフリー・スパインが観察された (図5)⁹⁵⁾。これらのことから, $GluR\delta 2$ は成体におけるシナプス構造の維持に非常に重要な分子であると共に, ポストシナプスに存在する $GluR\delta 2$ がプレシナプス構造に影響を与えることから, $GluR\delta 2$ を介する新たなシナプス維持機構の存在が示唆された。

おわりに

$GluR$ チャンネルの分子構造が明らかにされ始めてから 15 年が経過し, $GluR$ サブユニットの分子機能の解析が精力的に進められた。また, 多くの遺伝子操作マウスの解析から, 多様な $GluR$ チャンネルの生理機能が明らかにされてきた。特に遺伝子 KO マウスの解析から, 脳の機能補償能力の高さが明らかにされており, また記憶・学習の基礎と考えられるシナプス可塑性とシナプス形成が同様の機構により担われていることが強く示唆された。現在の解析の焦点は $GluR$ サブユニットと相互作用する分子による $GluR$ チャンネル機能制御機構の解析に移りつつある。ま

た今後は, 依然として明確になっていない $GluR\delta$ サブファミリーの機能を担っている分子機構の解明が焦点となる。さらに $GluR$ チャンネル分子の発現をより精密に時間空間的にコントロールした遺伝子操作マウスを用いて生理機能解析が進むと期待される。その際にはマウスの脳機能を行動学的に評価する際に常に問題となっている遺伝的背景を, 学習行動解析に適し十分なデータの積み重ねのある C57BL/6 などの近交系に統一したマウスでの解析が重要になる。 $GluR$ チャンネルは, 興奮性神経伝達の中心分子であり, その異常は多くの疾病に関わる。従って $GluR$ チャンネルの機能制御機構を明らかにすることは学術的重要性のみならず, 虚血や神経変性疾患で引き起こされる神経細胞死, てんかんや痴呆や精神病あるいは痛覚異常など中枢神経系の多くの病態機構を明らかにし, 新たな治療方策を提案するものである。

ここで紹介した研究のうち, 私が関わった研究は, 東京大学大学院医学系研究科分子神経生物学教室の三品昌美教授のもとで, 新潟大学脳研究所神経細胞生物学部門の崎村建司教授をはじめとする多くの共同研究者の方々と共に展開されたものであります。共に重要で有意義な研究を進めさせて頂きましたことに感謝いたします。

文 献

- 1) Monaghan, D.T., Bridges, R.J., & Cotman, C.W. (1989) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **29**, 365-402
- 2) Hollmann, M., O'Shea-Greenfield, A., Rogers, S.W. & Heinemann, S. (1989) *Nature* **342**, 643-648
- 3) Hollmann, M. & Heinemann, S. (1994) *Annu. Rev. Neurosci.* **17**, 31-108
- 4) Chatterton, J.E., Awobuluyi, M., Premkumar, L.S., Takahashi, H., Talantova, M., Shin, Y., Cui, J., Tu, S., Sevarino, K.A., Nakanishi, N., Tong, G., Lipton, S.A., & Zhang, D. (2002) *Nature* **415**, 793-798
- 5) Mishina, M., Sakimura, K., Mori, H., Araki, K., Kushiya, E., Meguro, H., Morita, T., Kutsuwada, T., & Kashiwabuchi, N. (1992) in *Neurotransmitter Receptors and Intracellular Signaling*. International Congress Series 1027, pp. 3-16, Excerpta Medica, Ltd. Tokyo.
- 6) Mori, H., Yamakura, T., Masaki, H., & Mishina, M. (1993) *Neuroreport* **4**, 519-522
- 7) Tingley, W.G., Roche, K.W., Thompson, A.K., & Huganir, R.L. (1993) *Nature* **364**, 70-73
- 8) Hollmann, M., Maron, C., & Heinemann, S. (1994) *Neuron* **13**, 1331-1343
- 9) Behe, P., Stern, P., Wyllie, D. J., Nassar, M., Schoepfer, R., & Colquhoun, D. (1995) *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B* **262**, 205-213
- 10) Rosenmund, C., Stern-Bach, Y., & Stevens, C.F. (1998) *Science* **280**, 1596-1599
- 11) Nakagawa, T., Cheng, Y., Ramm, E., Sheng, M., & Walz, T. (2005) *Nature* **433**, 545-549
- 12) Sommer, B., Keinanen, K., Verdoorn, T.A., Wisden, W., Burnashev, N., Herb, A., Kohler, M., Takagi, T., Sakmann, B., & Seeburg, P.H. (1990) *Science* **249**, 1580-1585
- 13) Kohler, M., Kornau, H.C., & Seeburg, P.H. (1994) *J. Biol. Chem.* **269**, 17367-17370
- 14) Sommer, B., Burnashev, N., Verdoorn, T.A., Keinanen, K., Sakmann, B., & Seeburg, P.H. (1992) *EMBO J.* **11**, 1651-1656
- 15) Hollmann, M., Boulter, J., Maron, C., Beasley, L., Sullivan, J., Pecht, G., & Heinemann, S. (1993) *Neuron* **10**, 943-954
- 16) Mu, Y., Otsuka, T., Horton, A.C., Scott, D.B., & Ehlers, M.D. (2003) *Neuron* **40**, 581-594
- 17) Sommer, B., Kohler, M., Sprengel, R., & Seeburg, P.H. (1991) *Cell* **67**, 11-19
- 18) Burnashev, N., Villarroel, A., & Sakmann, B. (1996) *J. Physiol.* **496**, 165-173
- 19) Keinanen, K., Wisden, W., Sommer, B., Werner, P., Herb, A., Verdoorn, T.A., Sakmann, B., & Seeburg, P.H. (1990) *Science* **249**, 556-560
- 20) Boulter, J., Hollmann, M., O'Shea-Greenfield, A., Hartley, M., Deneris, E., Maron, C., & Heinemann, S. (1990) *Science* **249**, 1033-1037
- 21) Sakimura, K., Bujo, H., Kushiya, E., Araki, K., Yamazaki, M., Yamazaki, M., Meguro, H., Warashina, A., Numu, S., & Mishina, M. (1990) *FEBS Lett.* **272**, 73-80
- 22) Sakimura, K., Morita, T., Kushiya, E., & Mishina, M. (1992) *Neuron* **8**, 267-274
- 23) Herb, A., Burnashev, N., Werner, P., Sakmann, B., Wisden, W., & Seeburg, P.H. (1992) *Neuron* **8**, 775-785
- 24) Meguro, H., Mori, H., Araki, K., Kushiya, E., Kutsuwada, T., Yamazaki, M., Nakanishi, T., Arakawa, M., Sakimura, K., & Mishina, M. (1992) *Nature* **357**, 70-74
- 25) Kuryatov, A., Laube, B., Betz, H., & Kuhse, J. (1994) *Neuron* **12**, 1291-1300
- 26) Matsuda, K., Kamiya, Y., Matsuda, S., & Yuzaki, M. (2002) *Mol. Brain Res.* **100**, 43-52
- 27) Yamazaki, M., Araki, K., Shibata, A., & Mishina, M. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **183**, 886-892
- 28) Araki, K., Meguro, H., Kushiya, E., Takayama, C., Inoue, Y., & Mishina, M. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **197**, 1267-1276
- 29) Watanabe, M., Inoue, Y., Sakimura, K. & Mishina, M. (1992) *NeuroReport* **3**, 1138-1140
- 30) Bliss, T.V. & Collingridge, G.L. (1993) *Nature* **361**, 31-39
- 31) Kuusinen, A., Arvola, M., & Keinanen, K. (1995) *EMBO J.* **14**, 6327-6332
- 32) Armstrong, N., Sun, Y., Chen, G.Q., & Gouaux, E. (1998) *Nature* **395**, 913-917
- 33) Hume, R.I., Dingledine, R., & Heinemann, S.F. (1991) *Science* **253**, 1028-1031
- 34) Verdoorn, T.A., Burnashev, N., Monyer, H., Seeburg, P.H., & Sakmann, B. (1991) *Science* **252**, 1715-1718
- 35) Mishina, M., Sakimura, K., Mori, H., Kushiya, E., Harabayashi, M., Uchino, S., & Nagahari, K. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **180**, 813-821
- 36) Burnashev, N., Villarroel, A., & Sakmann, B. (1996) *J. Physiol.* **496**, 165-173
- 37) Burnashev, N., Schoepfer, R., Monyer, H., Ruppersberg, J.P., Gunther, W., Seeburg, P.H., & Sakmann, B. (1992) *Science* **257**, 1415-1419
- 38) Mori, H., Masaki, H., Yamakura, T., & Mishina, M. (1992) *Nature* **358**, 673-675
- 39) Yamakura, T., Mori, H., Masaki, H., Shimoji, K., & Mishina, M. (1993) *Neuroreport* **4**, 687-690
- 40) Derkach, V., Barria, A., & Soderling, T.R. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 3269-3274
- 41) Lee, H.K., Barbarosie, M., Kameyama, K., Bear, M.F., & Huganir, R.L. (2000) *Nature* **405**, 955-959
- 42) Chung, H.J., Steinberg, J.P., Huganir, R.L., & Linden, D.J. (2003) *Science* **300**, 1751-1755
- 43) Dong, H., O'Brien, R.J., Fung, E.T., Lanahan, A.A., Worley, P.F., & Huganir, R.L. (1997) *Nature* **386**, 279-284
- 44) Hayashi, Y., Shi, S.H., Esteban, J.A., Piccini, A., Poncer, J.C., & Malinow, R. (2000) *Science* **287**, 2262-2267
- 45) Husi, H., Ward, M.A., Choudhary, J.S., Blackstock, W.P., & Grant, S.G. (2000) *Nature Neurosci.* **3**, 661-669
- 46) Roche, K.W., Ly, C.D., Petralia, R.S., Wang, Y.X., McGee, A.W., Brecht, D.S., & Wenthold, R.J. (1999) *J. Neurosci.* **19**, 3926-3934
- 47) Hironaka, K., Umemori, H., Tezuka, T., Mishina, M., & Yamamoto, T. (2000) *J. Biol. Chem.* **275**, 16167-16173
- 48) Miyagi, Y., Yamashita, T., Fukaya, M., Sonoda, T., Okuno, T., Yamada, K., Watanabe, M., Nagashima, Y., Aoki, I., Okuda, K., Mishina, M., & Kawamoto, S. (2002) *J. Neurosci.* **22**, 803-814
- 49) Yue, Z., Horton, A., Bravin, M., DeJager, P.L., Selimi, F., & Heintz, N. (2002) *Neuron* **35**, 921-933
- 50) Uemura, T., Mori, H., & Mishina, M. (2004) *Mol. Cell. Neurosci.* **26**, 330-341
- 51) Chen, L., Chetkovich, D.M., Petralia, R.S., Sweeney, N.T., Kawasaki, Y., Wenthold, R.J., Brecht, D.S., & Nicoll R.A. (2000) *Nature* **408**, 936-443
- 52) Yamazaki, M., Ohno-Shosaku, T., Fukaya, M., Kano, M., Watanabe, M., & Sakimura, K. (2004) *Neurosci. Res.* **50**, 369-374
- 53) Pasternack, A., Coleman, S.K., Jouppila, A., Motter-

- shead, D.G., Lindfors, M., Pasternack, M., & Keinanen, K. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 49662-49667
- 54) Passafaro, M., Nakagawa, T., Sala, C., & Sheng, M. (2003) *Nature* **424**, 677-681
- 55) Zamanillo, D., Sprengel, R., Hvalby, O., Jensen, V., Burnashev, N., Rozov, A., Kaiser, K.M., Koster, H.J., Borchardt, T., Worley, P., Lubke, J., Frotscher, M., Kelly, P.H., Sommer, B., Andersen, P., Seeburg, P.H., & Sakmann, B. (1999) *Science* **284**, 1805-1811
- 56) Reisel, D., Bannerman, D.M., Schmitt, W.B., Deacon, R.M., Flint, J., Borchardt, T., Seeburg, P.H., & Rawlins, J.N. (2002) *Nature Neurosci.* **5**, 868-873
- 57) Lee, H.K., Takamiya, K., Han, J.S., Man, H., Kim, C.H., Rumbaugh, G., Yu, S., Ding, L., He, C., Petralia, R.S., Wenthold, R.J., Gallagher, M., & Huganir R.L. (2003) *Cell* **112**, 631-643
- 58) Jia, Z., Agopyan, N., Miu, P., Xiong, Z., Henderson, J., Gerlai, R., Taverna, F.A., Velumian, A., MacDonald, J., Carlen, P., Abramow-Newerly, W., & Roder, J. (1996) *Neuron* **17**, 945-956
- 59) Brusa, R., Zimmermann, F., Koh, D.S., Feldmeyer, D., Gass, P., Seeburg, P.H., & Sprengel, R. (1995) *Science* **270**, 1677-1680
- 60) Meng, Y., Zhang, Y., & Jia, Z. (2003) *Neuron* **39**, 163-176
- 61) Mulle, C., Sailer, A., Swanson, G.T., Brana, C., O'Gorman, S., Bettler, B., & Heinemann, S.F. (2000) *Neuron* **28**, 475-484
- 62) Mulle, C., Sailer, A., Perez-Otano, I., Dickinson-Anson, H., Castillo, P.E., Bureau, I., Maron, C., Gage, F.H., Mann, J.R., Bettler, B., & Heinemann, S.F. (1998) *Nature* **392**, 601-605
- 63) Contractor, A., Sailer, A.W., Darstein, M., Maron, C., Xu, J., Swanson, G.T., & Heinemann, S.F. (2003) *J. Neurosci.* **23**, 422-429
- 64) Sakimura, K., Kutsuwada, T., Ito, I., Manabe, T., Takayama, C., Kushiya, E., Yagi, T., Aizawa, S., Inoue, Y., Sugiyama, H., & Mishina, M. (1995) *Nature* **373**, 151-155
- 65) Kiyama, Y., Manabe, T., Sakimura, K., Kawakami, F., Mori, H., & Mishina, M. (1998) *J. Neurosci.* **18**, 6704-6712
- 66) Kishimoto, Y., Kawahara, S., Mori, H., Mishina, M., & Kirino, Y. (2001) *Eur. J. Neurosci.* **13**, 1221-1227
- 67) Morikawa, E., Mori, H., Kiyama, Y., Mishina, M., Asano, T., & Kirino, T. (1998) *J. Neurosci.* **18**, 9727-9732
- 68) Miyamoto, Y., Yamada, K., Noda, Y., Mori, H., Mishina, M., & Nabeshima, T. (2001) *J. Neurosci.* **21**, 750-757
- 69) Kutsuwada, T., Sakimura, K., Manabe, T., Takayama, C., Katakura, N., Kushiya, E., Natsume, R., Watanabe, M., Inoue, Y., Yagi, T., Aizawa, S., Arakawa, M., Takahashi, T., Nakamura, Y., Mori, H., & Mishina, M. (1996) *Neuron* **16**, 333-344
- 70) Mori, H., Manabe, T., Watanabe, M., Satoh, Y., Suzuki, N., Toki, S., Nakamura, K., Yagi, T., Kushiya, E., Takahashi, T., Inoue, Y., Sakimura, K., & Mishina, M. (1998) *Neuron* **21**, 571-580
- 71) Sprengel, R., Suchanek, B., Amico, C., Brusa, R., Burnashev, N., Rozov, A., Hvalby, O., Jensen, V., Paulsen, O., Andersen, P., Kim, J.J., Thompson, R.F., Sun, W., Webster, L.C., Grant, S.G., Eilers, J., Konnerth, A., Li, J., McNamara, J.O., & Seeburg, P.H. (1998) *Cell* **92**, 279-289
- 72) Takeuchi, T., Kiyama, Y., Nakamura, K., Tsujita, M., Matsuda, I., Mori, H., Munemoto, Y., Kuriyama, H., Natsume, R., Sakimura, K., & Mishina, M. (2001) *Eur. J. Neurosci.* **14**, 153-160
- 73) Tang, Y.P., Shimizu, E., Dube, G.R., Rampon, C., Kerchner, G.A., Zhuo, M., Liu, G., & Tsien, J.Z. (1999) *Nature* **401**, 63-69
- 74) Ebraldidze, A.K., Rossi, D.J., Tonegawa, S., & Slater, N.T. (1996) *J. Neurosci.* **16**, 5014-5025
- 75) Kadotani, H., Hirano, T., Masugi, M., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M., & Nakanishi, S. (1996) *J. Neurosci.* **16**, 7859-7867
- 76) Ikeda, K., Araki, K., Takayama, C., Inoue, Y., Yagi, T., Aizawa, S., & Mishina, M. (1995) *Mol. Brain Res.* **33**, 61-71
- 77) Miyamoto, Y., Yamada, K., Noda, Y., Mori, H., Mishina, M., & Nabeshima, T. (2002) *J. Neurosci.* **22**, 2335-2342
- 78) Li, Y., Erzurumlu, R.S., Chen, C., Jhaveri, S., & Tonegawa, S. (1994) *Cell* **76**, 427-437
- 79) Forrest, D., Yuzaki, M., Soares, H.D., Ng, L., Luk, D.C., Sheng, M., Stewart, C.L., Morgan, J.I., Connor, J.A., & Curran, T. (1994) *Neuron* **13**, 325-338
- 80) Iwasato, T., Datwani, A., Wolf, A.M., Nishiyama, H., Taguchi, Y., Tonegawa, S., Knopfel, T., Erzurumlu, R.S., & Itohara, S. (2000) *Nature* **406**, 726-731
- 81) Tsien, J.Z., Huerta, P.T., & Tonegawa, S. (1996) *Cell* **87**, 1327-1338
- 82) McHugh, T.J., Blum, K.I., Tsien, J.Z., Tonegawa, S., & Wilson, M.A. (1996) *Cell* **87**, 1339-1349
- 83) Huerta, P.T., Sun, L.D., Wilson, M.A., & Tonegawa, S. (2000) *Neuron* **25**, 473-480
- 84) Nakazawa, K., Quirk, M.C., Chitwood, R.A., Watanabe, M., Yeckel, M.F., Sun, L.D., Kato, A., Carr, C.A., Johnston, D., Wilson, M.A., & Tonegawa, S. (2002) *Science* **297**, 211-218
- 85) Shimizu, E., Tang, Y.P., Rampon, C., & Tsien, J.Z. (2000) *Science* **290**, 1170-1174
- 86) Das, S., Sasaki, Y.F., Rothe, T., Premkumar, L.S., Takasu, M., Crandall, J.E., Dikkes, P., Conner, D.A., Rayudu, P.V., Cheung, W., Chen, H.S., Lipton, S.A., & Nakanishi, N. (1998) *Nature* **393**, 377-381
- 87) Kashiwabuchi, N., Ikeda, K., Araki, K., Hirano, T., Shibuki, K., Takayama, C., Inoue, Y., Kutsuwada, T., Yagi, T., Kang, Y., Aizawa, S., & Mishina, M. (1995) *Cell* **81**, 245-252
- 88) Funabiki, K., Mishina, M., & Hirano, T. (1995) *Neuroreport* **7**, 189-192
- 89) Kishimoto, Y., Kawahara, S., Suzuki, M., Mori, H., Mishina, M., & Kirino, Y. (2001) *Eur. J. Neurosci.* **13**, 1249-1253
- 90) Kishimoto, Y., Kawahara, S., Fujimichi, R., Mori, H., Mishina, M., & Kirino, Y. (2001) *Eur. J. Neurosci.* **14**, 1515-1521
- 91) Kurihara, H., Hashimoto, K., Kano, M., Takayama, C., Sakimura, K., Mishina, M., Inoue, Y., & Watanabe, M. (1997) *J. Neurosci.* **17**, 9613-9623
- 92) Ichikawa, R., Miyazaki, T., Kano, M., Hashikawa, T., Tatsumi, H., Sakimura, K., Mishina, M., Inoue, Y., & Watanabe, M. (2002) *J. Neurosci.* **22**, 8487-8503
- 93) Tsujita, M., Mori, H., Watanabe, M., Suzuki, M., Miyazaki, J., & Mishina, M. (1999) *J. Neurosci.* **19**, 10318-10323
- 94) Kitayama, K., Abe, M., Kakizaki, T., Honma, D., Natsume, R., Fukaya, M., Watanabe, M., Miyazaki, J., Mishina, M., & Sakimura, K. (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **281**, 1134-1140
- 95) Takeuchi, T., Miyazaki, T., Watanabe, M., Mori, H., Sakimura, K., & Mishina, M. (2005) *J. Neurosci.* **25**, 2146-2156



ステロイドパルス療法が奏効した 非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例*

須藤 哲** 村田 哲人** 村山 順一** 大森 晶夫***
中川 広人**** 米田 誠**** 栗山 勝**** 和田 有司**

Key Words : non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), limbic system, steroid pulse therapy, autoimmune, magnetic resonance imaging

はじめに

辺縁系脳炎は、記銘力障害、失見当識、けいれんなどの症状がみられ、頭部MRI上の病変が側頭葉内側、海馬・扁桃体にほぼ限局した症候群として報告されてきた¹⁾。その原因により、①傍腫瘍性辺縁系脳炎、②ウイルス感染による辺縁系脳炎、③自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎に分類されるが、精力的な検索によっても原因が特定できないものも散見される²⁾。今回、けいれん重積状態を初発症状とした非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE)の1症例を経験し、記銘力低下や失見当識に対してステロイドパルス療法が奏効したので、治療経過も併せて報告する。

症 例

患者: 55歳, 男性. 右手利き.
主訴: 記銘力障害, 失見当識.
家族歴: 特記すべきことはない.
既往歴: 47歳時, 交通事故により頭蓋骨陥没

骨折で左側頭部と後頭部の手術を受けている。
けいれんの既往はない。

現病歴: X年9月5日, 仕事で座っている際に、右半身の伸展強直に続いて全般性間代性けいれんを呈した。椅子から転倒して呼びかけにも反応しないため、近医へ救急搬送され入院となった。けいれん重積状態の後、意識障害(Japan Coma Scale 3)、右方共同偏視、右軽度片麻痺、38.5℃の発熱があった。脳波では、左側頭葉から始まり全般化する3~4 Hzの律動波を認めた。血液検査では、白血球上昇(11,200/mm³)と軽度肝機能障害(AST 123mg/dl, ALT 85mg/dl, LDH 279 mg/dl)を認めたが、CRP 0.05mg/dl以下、電解質は正常であった。第2病日には、CPK 23,940 IU/dlと異常高値を示したが、その後正常化した。髄液検査は、初圧260mmH₂O、細胞数0/mm³で、ヘルペスウイルスPCR法は陰性。ヘルペスウイルスを含む各種ウイルス抗体価に有意な上昇はなかった。同日の頭部CT, MRIでは異常はみられなかった(図1-A, B)。フェニトイン急速飽和療法後、アシクロビル、セフトリアクソン、フ

* Successful steroid-pulse-therapy for a case of non-herpetic acute limbic encephalitis.

** Satoru SUDO, M.D., Tetsuhito MURATA, M.D., Ph.D., Jyunichi MURAYAMA, M.D., Yuji WADA, M.D., Ph.D., ****Hiroto NAKAGAWA, M.D., Ph.D., ****Makoto YONEDA, M.D., Ph.D. & ****Masaru KURIYAMA, M.D., Ph.D.: 福井大学医学部精神医学講座, ****第二内科(〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23-3); Department of Neuropsychiatry and ****Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui 910-1193, Japan.

*** Masao OMORI, M.D., Ph.D.: 福井県立大学看護福祉学部社会福祉学科; Department of Nursing and Welfare, Fukui Prefectural University, Fukui, Japan.

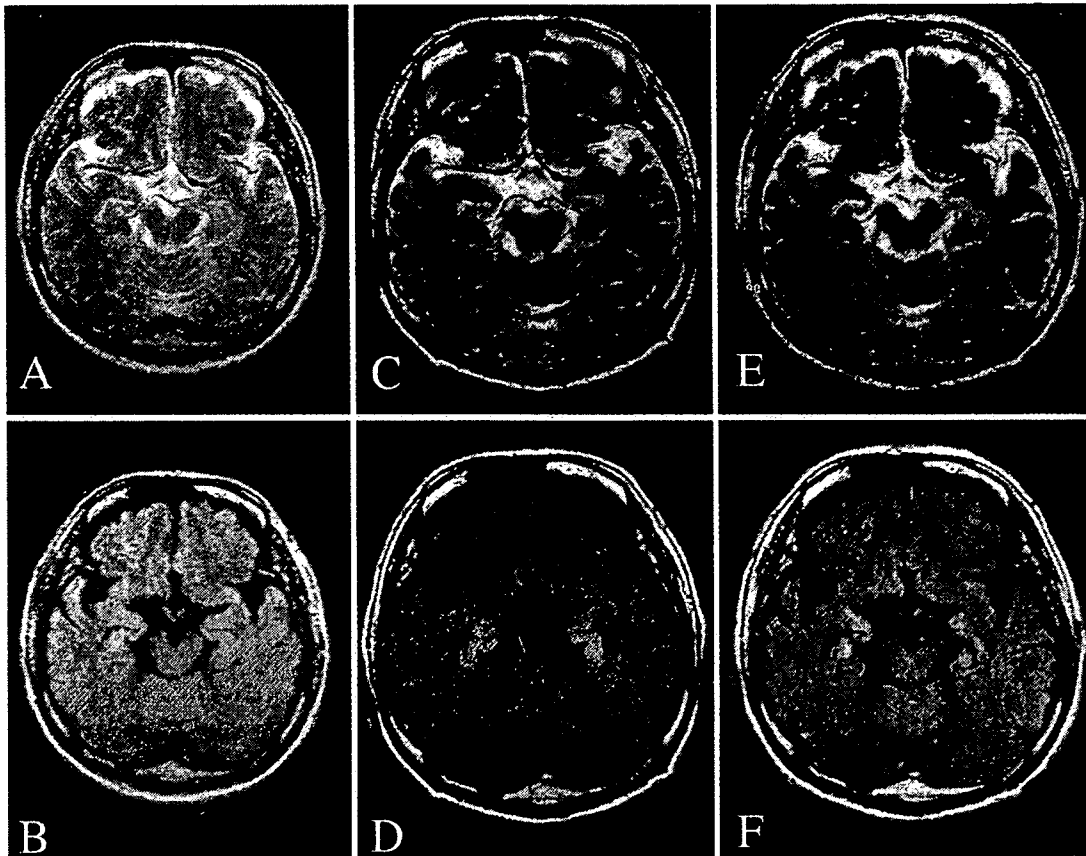


図1 頭部MRI画像の経時的变化(上段はT2強調画像, 下段はFLAIR画像)

A, Bは発症当日. とくに異常は認められない. C, Dは第26病日. 両側扁桃体・海馬に限局した高信号域が左右対称性に認められる. E, Fは第82病日. 両側側頭葉内側の病変部は萎縮性変化を呈しているが, 高信号域は淡明化している.

ルスルチアミンを7日間点滴静注したところ, 意識は次第に回復した. 第5病日には歩行や食事も可能となり, 麻痺も軽快したが, 高度の記銘力障害や失見当識は残存していた. 9月21日に退院し, 家族の付き添いで出社するも, 仕事はまったくできず, 自宅のトイレの場所もわからないなど, 常に家族が目を離せない状態が続いた. これらのため9月26日当科に紹介となり, 医療保護入院となった.

当院入院時現症: 体温36.4℃, 血圧100/52 mmHg, 脈拍76/分. 胸腹部に異常なく, リンパ節腫脹や皮疹もなかった. 神経学的所見では, 意識レベルは清明であったが, 「ここはゴルフ場」と述べるなど, 場所や時間に対する見当識障害が著明であった. 近時記憶も著しく障害されており, また, 約8年前までの逆行性健忘を認め

た. 失行, 失語, 失認はなく, 脳神経領域, 運動系, 感覚系, 協調運動にも異常は認めなかった.

検査所見: 白血球5,000/mm³, CRP 0.04mg/dl, 他の血算, 生化学検査に異常はみられなかった. 甲状腺機能は正常. 抗サイログロブリン抗体と抗マイクロゾーム抗体はともに陰性. 血中ビタミンB₁₂は3.3μg/dlと正常範囲であった. CEA, NSE, SCC, シフラ21-1, PSA-RIAなどの腫瘍マーカーは正常範囲内であった. 血清ウイルス抗体価(ELISA)もherpes simplex virus (HSV)-1, -2, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, ムンプス, 風疹, 麻疹, Epstein-Barr virus, human herpes virus-6, 日本脳炎ウイルスにおいて有意な上昇はなかった. 髄液所見で, 初圧120 mmH₂Oで無色透明, 髄液細胞数3/mm³(単核球

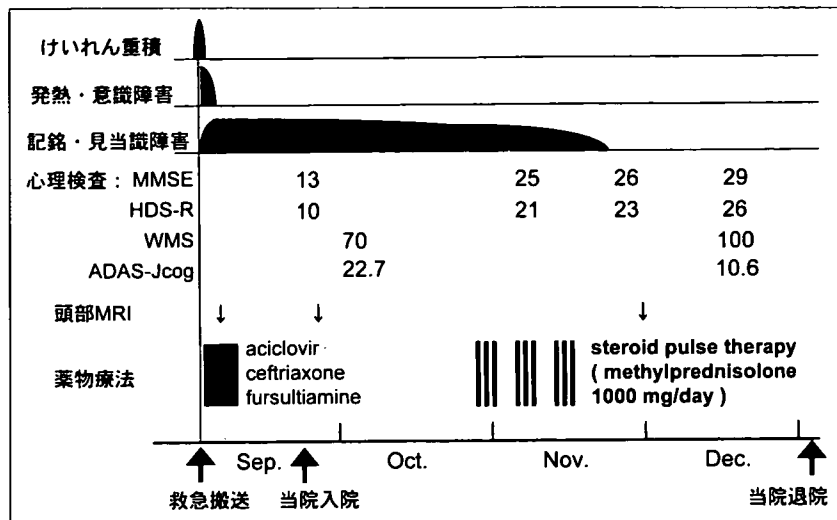


図2 臨床経過図

のみ), 蛋白45mg/dlとごく軽度の蛋白上昇を認めたが, 糖63mg/dl, Alb 0.359mg/dl, IgG 3.9 mg/dlと正常範囲内, IgG indexは0.425(正常: 0.6未満)であった。髄液中の抗HSV-1,-2抗体は陰性であり, PCR法でもHSV-1,-2は検出されなかった。抗核抗体, 抗Hu抗体や抗Yo抗体などの抗神経抗体は血清, 髄液ともに陰性であった。画像所見では, 頭部MRI T2強調画像, FLAIR画像で両側側頭葉内側に限局した異常高信号域を左右対称性に認めた(図1-C, D)。胸腹部・骨盤の造影CTで異常な陰影はみられず, ガリウムシンチでも異常な集積像はなかった。上部消化管内視鏡検査では異常なく, 大腸内視鏡検査で大腸ポリープを認めたが, ポリペクトミーを施行したところadenomaであった。血清自己抗体検査ではds-DNA 21.5 U/mlと高値であったが, LEテスト, ANA, RF, RA, ss-DNA, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, 抗Jo-1抗体, 抗Scl-70抗体のいずれも陰性であった。また, 血清, 髄液中の抗電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)抗体も陰性であった。脳波検査では, 基礎律動は9-10 Hzの α 波で, てんかん性放電は認めなかった。

認知機能検査: 当院入院時, 改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)では10/30で, Mini Mental State Examination (MMSE)では13/30であった。Wechsler Memory Scale (WMS)では

memory quotient (MQ) 70であり, 自己および最近の知識が1/6, 見当識が0/5, 精神統制8/9, 論理的記憶2/23, 数唱9/15, 視覚再生4/14, 対連合7/21と時間, 場所の見当識障害が顕著であり, 即時記憶の低下は生じていないが, 遅延再生課題は言語記憶, 図形記憶ともに成績が不良であった。Alzheimer's Disease Assessment Scale 認知機能下位尺度 (ADAS-Jcog) では合計得点22.7(単語再認12, 単語再生4.7, 見当識4, 言語の聴覚的理解1, 口頭命令に従う1)と遅延再生だけでなく, 再認課題についても成績が不良であった。

入院後臨床経過(図2): 入院時には, 数分前の印象的な体験さえ忘れてしまう著しい記銘力障害があり, 5年前の孫の誕生や父親の死も思い出せない逆行性健忘や失見当識, 作話が持続的に認められた。高度の健忘にもかかわらず自己の病態に対する認識に乏しい様子がうかがえた。けいれんの予防に対しフェニトインを, 不眠に対しクエチアピンを用い, 原因検索のため諸検査を行った後, 10月29日からメチルプレドニゾン1,000mg/day 3日間を1クールとするステロイドパルス療法を計3クール施行した。第2クールを開始した頃から次第に記銘力は改善し, 第3クール終了後は見当識もほぼ正常となった。頭部MRIでは両側側頭葉内側の高信号域は淡明化した, やや萎縮性変化を呈した(図1-E, F)。12月18日の検査では, HDS-R 29/30, MMSE 26/

30, WMSでMQ 100, ADAS-Jcog 10.6と記銘力や見当識はほぼ正常となったが、約8年前までの逆行性健忘は残存したままであった。その後、外泊を繰り返し、日常生活が可能となり独歩で退院した。

考 察

本症例は、けいれん重積発作から急性に発症した重篤な記銘力障害や失見当識により日常生活に困難をきたし、精神科閉鎖病棟に入院となった。臨床徴候と頭部MRIの所見から辺縁系脳炎と診断され、各種ウイルス抗体価がすべて陰性であることや髄液異常がみられなかったことから、NHALEと考えられた。精力的な検索でも腫瘍は見出されず、また、抗Hu抗体や抗Yo抗体も見出されず傍腫瘍性辺縁系脳炎は否定的であった。自己免疫疾患を示唆する自己抗体も認めていないことから、その病因を特定することはできなかった。

これまでNHALEについての報告は約50例あり、初発症状は精神症状、発熱、けいれん、意識障害が多く、うつ症状や記銘力障害が発熱などの炎症症状に先行してみられた症例も報告されている^{3)~6)}。頭部MRIで海馬、扁桃体を中心とした両側辺縁系に局限した異常所見が特徴的であるが、必ずしも特異的なものではなく、単純ヘルペス脳炎と類似している⁷⁾。すなわち、両側の側頭葉内側部(海馬、扁桃体、海馬傍回)、島皮質、帯状回、眼窩回などに異常信号を認め、対称性的の場合も非対称性的の場合もある。本病変の検出にはFLAIR画像や拡散強調画像が一般に適している⁸⁾。なお、FDG-PETではMRIの異常信号に一致したグルコース代謝の亢進が報告されている⁹⁾。精神症状としては、うつ、不安、幻覚、パラノイア、人格変化があり、それらの症状は急激に出現することが多い¹⁰⁾。後遺症としては健忘が多く、注意障害や幻覚が残存した例も報告されている³⁾。Newmanら¹¹⁾によると、傍腫瘍性辺縁系脳炎では、精神症状の出現した19例中10例が精神科病棟に入院しており、経過は動揺しながら次第に悪化し、自然寛解した症例はなかった。辺縁系は「情動脳」ともいわれ、各種の情動障害を呈することが知られている。両側の扁桃体が

障害された時にはKlüver-Bucy症候群といわれる精神盲、口唇傾向、hypermetamorphosis(視覚刺激に対する強い反応があり、動くものに対して視線を送る)、情動反応の欠如、性行動の変化、食行動の変化などの特異な症状が発現し、両側の海馬が障害されると重篤な近時記銘力障害が惹起される。記銘力障害の治療としては抗ウイルス薬のほかに、ステロイドパルス療法、血漿交換療法が報告されており、その有効性が示唆されている^{12)~14)}。発症からステロイド投与開始までの期間は、期間の判明している有効例6例すべてで4週間以内であった³⁾¹³⁾¹⁴⁾。精神症状の治療に関しては、感情失禁、Klüver-Bucy症候群などを呈した症例にSSRIが良好な効果を示したとの報告が1例あるのみである¹⁵⁾。剖検例は乏しいが、Bienら¹⁶⁾は、側頭葉てんかんが発症した辺縁系脳炎で、ウイルスや悪性腫瘍の関連を認めなかった4例中3例に手術が施行され、組織学的にリンパ球浸潤と一部ミクログリア結節を伴う炎症所見を呈していたと報告している。

本症例では、著しい近時記銘力障害があり、失見当識、逆行性健忘、作話が持続的に認められた。発症後8週間を経てステロイドパルス療法を開始したところ、記銘力障害や失見当識は顕著に改善し、画像所見も改善傾向を示したが、約8年前までの健忘は残存した。全経過を通じて、無愛想、恐怖感の減少などの感情表出の減少や、攻撃性、性欲亢進などの情動障害はみられなかった。NHALEの原因および回復過程における個体側の要因について、これまでに十分な検討はなされていないが、自己免疫性の関与を示唆する報告があり¹⁷⁾¹⁸⁾、なかでも神経終末においてアセチルコリン放出に関与するVGKCに対する抗体が陽性の症例では、とくにステロイドパルス療法が奏効するとの報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。なお、本症例では抗VGKC抗体は陰性であった。

近年、NHALEに対するステロイド療法の有用性が報告され^{3)12)~14)}、本症例でも画像所見と臨床像からその有効性が示され、その病態に自己免疫的機序が強く関与していることをうかがわせた。本症例では、抗Hu抗体や抗Yo抗体などの抗神経抗体や抗VGKC抗体はみられなかったことから、未知の抗体が関与している可能性も考えら

れる。ヘルペス脳炎, NHALEもしくは自己免疫疾患に関連した辺縁系脳炎を, 発症早期に鑑別することは事実上困難であり, このような症例では, 抗ウイルス剤, 抗てんかん剤とともに積極的にステロイド剤を投与する価値があると思われる。また, 投与時期についても, 本症例の治療経過を考えれば, 必ずしも発症初期にのみ有効というわけではないことが示唆された。今後, 同様の症例の蓄積を通じて, ステロイドパルス療法の適応や時期について, さらなる検討が望まれる。

まとめ

1. けいれん重積で発症し, 著明な記銘・見当識障害を伴い, 画像所見から急性辺縁系脳炎と考えられた55歳男性例を報告した。

2. 本症例では, 傍腫瘍性や単純ヘルペス脳炎, 自己免疫疾患は否定的であり, その病因を特定することはできなかった。

3. このような原因未定の辺縁系脳炎において, ステロイドパルス療法の有効性が近年報告されており, 本症例でも発症から約8週間後に同法を施行したところ, HDS-Rが10点から26点と改善するなど, 記銘・見当識障害に奏効した。

抗VGKC抗体を測定していただきました, 共同研究者の鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学(第三内科), 有村公良先生と上原明子先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は第100回日本精神神経学会総会(平成16年5月20日)で発表した。

文 献

- 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 1994; 34 : 1083-8.
- 湯浅龍彦. 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 2003; 59 : 1-4.
- 浅岡京子, 庄司紘史, 本岡大道, ほか. 非ヘルペス性辺縁系脳炎と類縁疾患の2例. 神経内科 2003; 59 : 137-44.
- 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 2004; 48 : 821-6.
- 山川一夫, 小林智則, 中村範行, ほか. 当院での非ヘルペス性辺縁系脳炎の6例. 神経内科 2003; 59 : 132-6.
- 岡本祐嗣, 橋口昭大, 黒野明日嗣, ほか. 記銘力障害, 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 2003; 59 : 149-54.
- Dirr LY, Elster AD, Donofrio PD, et al. Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. Neurology 1990; 40 : 1304-6.
- Senar RN. MRI and diffusion MRI in nonparaneoplastic limbic encephalitis. Comput Med Imag Grap 2002; 26 : 339-42.
- Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, et al. Limbic encephalitis investigated 18FDG-PET and 3D MRI. J Neuroimaging 2001; 11 : 55-9.
- Laura SB. Limbic encephalitis and late-onset psychosis. Am J Psychiat 2000; 157 : 1343-4.
- Newman NJ, Bell IR, McKee AC. Paraneoplastic limbic encephalitis: neuropsychiatric presentation. Biol Psychiat 1990; 27 : 529-42.
- 庄司紘史, 東 公一, 西坂慎也, ほか. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. Annual Review 神経. 東京: 中外医学社; 2002. p. 119-23.
- 山本剛司. 非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた5例. 神経内科 2003; 59 : 137-44.
- Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, et al. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. J Neurol Sci 2002; 201 : 85-8.
- 成川孝一, 長谷川隆文, 武田 篤, ほか. 難治性の情動障害に対しセロトニン系賦活剤が有効であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. 臨床神経 2001; 41 : 805-8.
- Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. Neurology 2000; 55 : 1823-8.
- Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol 2001; 50 : 73-8.
- Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. Curr Opin Neurol 2003; 16 : 351-7.
- Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. Ann Neurol 2003; 54 : 530-3.
- Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 2003; 361 : 1266.

症例報告

抗グルタミン酸受容体 $\delta 2$, $\epsilon 2$ 抗体をみとめた
非ヘルペス性脳炎の 1 例林 祐一¹⁾ 松山善次郎¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 脇田 賢治¹⁾ 橋爪 龍磨¹⁾
木村 暁夫¹⁾ 保住 功¹⁾ 村瀬 全彦³⁾ 犬塚 貴¹⁾

要旨：症例は 45 歳女性で、発熱、意識障害、全身性けいれんを主訴に来院した。症状、経過、検査所見から非ヘルペス性脳炎と診断し、ステロイドパルス療法をおこない、意識障害や自律神経障害が急速に改善した。後遺症として、全身性けいれんと約 8 年間の逆行性健忘と前向性健忘をみとめた。最近、非ヘルペス性脳炎の背景には何らかの感染あるいは感染にともなう自己免疫的機序が想定されており、抗グルタミン酸受容体 (GLUR) $\epsilon 2$ 抗体や抗 VGKC 抗体の関与が報告されている。本例では、抗 GluR $\delta 2$ および $\epsilon 2$ IgM 型自己抗体が髄液、血清中で陽性で、経過とともに髄液中の IgM 抗体が陰転化した。本例は、MRI で明瞭な病変を示しており、このような画像所見を呈し、抗 GluR $\epsilon 2$, $\delta 2$ 抗体陽性であった非ヘルペス性脳炎ははじめてであり報告する。

(臨床神経, 45: 657—662, 2005)

Key words : 抗 GluR $\delta 2$ 抗体, 抗 GluR $\epsilon 2$ 抗体, 非ヘルペス性脳炎, てんかん, ステロイドパルス療法

はじめに

非ヘルペス性辺縁系脳炎 (acute limbic encephalitis, ALE) の概念は、1994 年、楠原ら¹⁾により提唱された。海馬、扁桃体を中心とする大脳辺縁系に限局した病変を頭部 MRI 上みとめる急性発症の脳炎で、いずれも発熱、意識障害で発症し、生命予後は良好である。後遺症として健忘症候群をみとめ、単純ヘルペス感染や傍腫瘍性のもは否定的とされる脳炎である。他方、MRI 上、明瞭な病変を欠く類似の報告があり、湯浅ら²⁾は、non-herpetic, non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI Negative) (NHNP-ARLE(N)) と呼んだ。亀井ら³⁾は比較若く女性で発症している点、辺縁系にとどまらずより広汎に SPECT 所見を呈することから acute juvenile female non herpetic encephalitis (AJFNHE) と呼んでいる。いずれも辺縁系症状を中核としていることにはかわらず、原因は不明のままである。

一方、辺縁系を侵す疾患としては、いくつかの要因が知られており、ヘルペス属のウイルス^{4)~7)}や、エンテロウイルス⁸⁾、LaCrossa ウイルス⁹⁾による辺縁系脳炎や傍腫瘍性辺縁系脳炎¹⁰⁾、橋本病¹¹⁾、Sjögren 症候群¹²⁾、SLE¹³⁾、Morvan 症候群¹⁴⁾などの自己免疫性疾患にともなうものなどがある。ALE, NHNP-LE, AJFNHE のいずれも、腫瘍やヘルペス属ウイルス、自己免疫性疾患にともなう辺縁系脳炎を除く原因の特定されていない辺縁系脳炎と定義²⁾されている。その病態

の背景には何らかの感染および感染にともなう自己免疫的機序が想定され、極期を乗りきれば予後良好で、ステロイド療法¹⁵⁾や血漿交換療法が奏功するとされる。

われわれは、非ヘルペス性脳炎の 1 例において、血清、髄液中に抗 GluR $\delta 2$ および $\epsilon 2$ IgM 型自己抗体を検出し、経過とともに髄液中の IgM 抗体が陰転化したことを経験した。抗 GluR $\delta 2$ および $\epsilon 2$ 抗体が、本症の発症や病態に関与する抗体と考え報告する。

症 例

患者：45 歳、女性。

主訴：意識障害、けいれん。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：5 年前、Basedow 病、現在は甲状腺機能正常である。

現病歴：2003 年 8 月 1 日より全身倦怠感を自覚し、1 週間ほど持続した。8 月 6 日、午前 9 時頃、自宅で意識消失をともなうけいれん発作が生じたため、近医に救急搬送された。近医来院時には、38.3℃ の発熱、軽度の意識障害をみとめた。頭部 CT および頭部 MRI に異常はみとめなかったが、髄液検査では、42/ μ l と単核球優位の細胞数増加をみとめた。近医に入院後も、持続時間 30 秒程度の全身性間代性痙攣が頻発した。急性脳炎と診断され、抗生物質、アシクロビルを投与されていた。けいれんに対しては、バルプロ酸ナトリウム 400mg/日を

¹⁾岐阜大学大学院医学研究科 神経統御学講座 神経内科・老年学分野〔〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1〕²⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部・小児科〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山 886〕³⁾羽島市民病院 神経内科〔〒501-6206 岐阜県羽島市新生町 3 丁目 246〕

(受付日：2004 年 11 月 4 日)

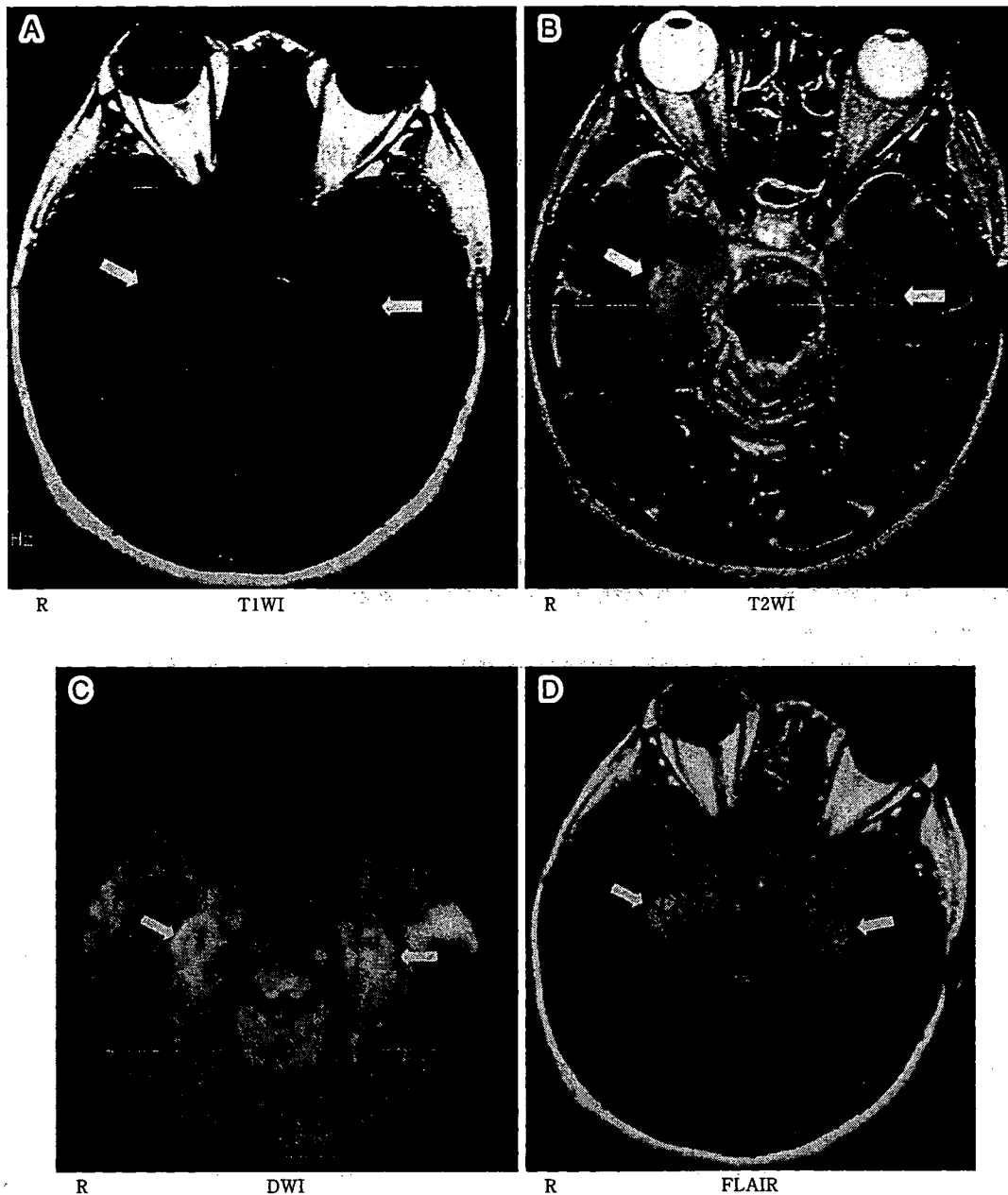


Fig. 1 A, B, C, D : Axial brain MRI on day 8.

Axial brain MRI demonstrated low intensity in bilateral temporal lobes on T1 weighted image, and high intensity in bilateral temporal lobes on diffusion, T2 weighted and FLAIR images on day 8.

内服したがおさまらず、けいれんのコントロールに難渋し、意識障害が遷延するため、精査加療目的で8月14日当科に入院した。

入院時現症：体温 38.2℃ と発熱をみとめ、呼吸、循環状態は不安定で、発作的に 140~150/min 程度の洞性頻脈を呈した。神経学的には、JCSI-3 程度の軽度の意識障害、意識の変容がみられた。また天井に丸いものがみえるという幻視と思われる訴えがみられた。眼球運動は、両側上転、外転、下転に軽度制限がみられ、水平性注視性眼振をみとめた。四肢の失調はみとめなかったが、軽度の体幹失調をみとめた。明らかな麻

痺をみとめなかったが、四肢の腱反射は亢進し、両側 Babinski 徴候陽性であった。項部硬直はみとめず、Kernig 徴候陽性であった。前兆に消化器症状や線香のような臭いがするという幻臭をともなう全身性けいれん発作をくりかえした。

検査所見では、WBC 13,800/mm³、CRP 1.30mg/dl と白血球の増加と軽度の炎症反応をみとめた。また Na 128mEq/L と低 Na 血症をみとめた。血液ガス分析では、PCO₂ 59mmHg と急性期に高二酸化炭素血症をみとめた。甲状腺機能は正常で、甲状腺自己抗体については、抗 TPO 抗体が軽度陽性で、抗サイログロブリン抗体は陰性であった。また抗核抗体は陰

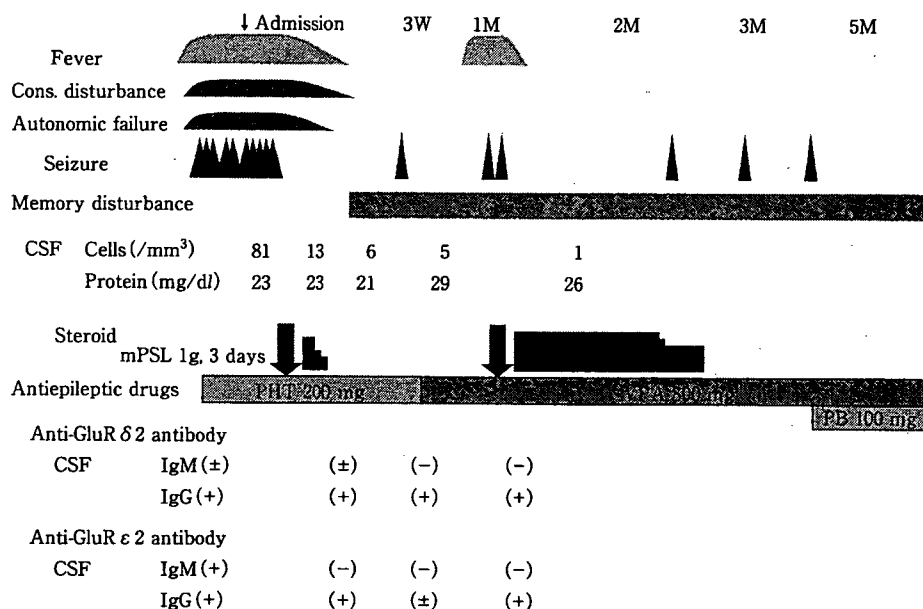


Fig. 2 Clinical course and autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$.

mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone

PHT : phenytoin, VPA : sodium valproate, PB : phenobarbital

Anti-GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ autoantibodies are detected by Western blotting.

(+) : Band is clearly seen, presence of autoantibodies,

(-) : absence of autoantibodies

(\pm) : Band is seen, but not so clearly in Western blotting

We detected IgM and IgG autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ in the CSF and serum. In addition, the antibodies normalized in the CSF with clinical course.

性で、抗 SS-A, 抗 SS-B 抗体も陰性であった。免疫グロブリンには異常をみとめず、HIV 抗体も陰性であった。腫瘍マーカー、胸腹部骨盤部 CT、マンモグラフィーに異常はなく、全身の FDG-PET をおこなったが、悪性腫瘍を示す所見はみとめられなかった。髄液検査では、外観は水様透明で、初圧 190 mmH₂O と上昇傾向を示し、細胞数 81/ μ l と単核球優位の細胞数増加がみられたが、蛋白は正常であった。髄液細胞診では異常なく、髄液中の HSV-1, CMV, VZV の IgM 抗体は陰性で、IgG 抗体の有意な変動もみとめなかった。また HSV-1, CMV, HHV-6 ゲノム PCR についても陰性であった。また髄液中の腫瘍マーカーや抗 TPO 抗体、サイログロブリン抗体も陰性であった。抗神経組織抗体については、既知の傍腫瘍性症候群にともなう抗体やラット脳をもちいた免疫組織化学的方法では陰性であった。

脳波は、徐波化をみとめ、右側頭葉を起源とし、全般化する発作波をみとめた。頭部 CT には異常をみとめず、発症 3 日目に撮影された頭部 MRI では、とくに異常をみとめなかったが、発症 8 日目に撮影された頭部 MRI では、両側海馬、扁桃体に T₁ 強調画像で低信号、拡散強調画像、T₂ 強調画像、FLAIR 画像で同部位に高信号域をみとめた (Fig.1)。ガドリニウム造影頭部 MRI では、とくに異常をみとめなかった。発症早期の SPECT では、両側側頭葉内側面の血流増加と小脳の血流低下をみとめた。

経過：臨床症状、経過、検査所見から非ヘルペス性脳炎と診断した。アシクロビル 1,500mg/日を 14 日間、抗生物質、 γ グロブリンに加え、自己免疫的機序を想定し、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日、3 日間) を 1 クールおこなったのち、デキサメサゾン 8mg 筋注から漸減したところ、入院時にみとめた発熱、意識障害、眼球運動障害、眼振、体幹失調はすみやかに改善し、幻視の訴えもみられなくなった。呼吸、循環状態は安定化し、高二酸化炭素血症も改善した。腱反射の亢進や Babinski 徴候もステロイドパルス療法後、1 週間で改善した。意識清明となってからは、失見当識と約 8 年間の逆行性健忘と前向き健忘をみとめ、現在も遷延している (Fig. 2)。

けいれんのコントロールは困難を極め、フェニトインでは白血球、血小板の減少がみられ、ゾニサミドでは、著明な顆粒球減少をきたしたため、バルプロ酸ナトリウム徐放錠 800mg 分 2 に変更した。血中濃度が有効濃度に達しているにもかかわらず、9 月中旬ごろから発熱と、全身性けいれんが頻発するようになった。脳炎の再燃と考え、2 回目のステロイドパルス療法をおこない、その後は、プレドニゾン 60mg/日から漸減したところ、解熱し、けいれんの発作回数も激減した。意識障害改善後、改訂長谷川式痴呆スケール (HDS-R) では、10 点前後であったが、10 月中旬には、HDS-R で 20 点まで改善し退院し、発症から約 6 カ月後には 25 点にまで改善した。

けいれんについては、退院後も月1回程度のけいれん発作をみとめたので、フェノバルビタール100mg/日を加えたところ、発症約6カ月後からしだいにけいれん発作が消失した。

発症急性期の髄液および血清の抗GluR δ 2, ϵ 2抗体を測定したところ、髄液、血清ともにIgM型自己抗体陽性で、髄液のGluR δ 2および ϵ 2IgM型自己抗体は、経過とともに陰性となった。血清GluR δ 2および ϵ 2抗体については、発症から5カ月後でもIgM, IgG抗体が陽性のままであった。

考 察

本例は、臨床検査上、血清甲状腺自己抗体が軽度陽性ではあるものの、髄液中では陰性で、甲状腺機能も正常であることから、橋本脳症は積極的には考えにくい。臨床症状、経過、MRI画像所見から、楠原ら¹¹⁾のいう非ヘルペス性辺縁系脳炎(ALE)に類似した非ヘルペス性脳炎と診断した。ALEの特徴は、海馬、扁桃体を中心とする大脳辺縁系に局限した病変を頭部MRI上みとめる急性発症の脳炎で、発熱、意識障害で発症し、生命予後は良好で、後遺症として健忘症候群をみとめ、単純ヘルペス感染や傍腫瘍性のものは否定的である原因不明の脳炎である。症例の蓄積が進む中で、本邦では、湯浅ら¹²⁾が、頭部MRI画像で明瞭な所見を呈するものを、non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis (MRI Positive) (NHNP-ARLE (P))と呼び、経過や臨床像が類似でありながら、明瞭な画像所見のみを欠く症例の存在を指摘し、これをNHNP-ARLE (N)と分類した。他方、亀井ら¹³⁾は、同じくMRIなどの明瞭な画像所見を呈さず、比較的若い女性に好発する予後良好の脳炎をAJFNHEと呼んでいる。亀井らの症例は、SPECTなどの所見が辺縁系だけにとどまらず、より広汎な所見を呈することを指摘し、辺縁系という語を省き非ヘルペス性脳炎と記載しているが、いずれの症例も辺縁系を中心におかすことにはかわらず、またわれわれの症例も臨床症状からみると、急性期に軽度の小脳失調をともなうものの、臨床症状、経過などから考えると辺縁系症状が中核にある広義の辺縁系脳炎と考えた。

最近、根本ら¹⁰⁾は、NHNP-ARLE (N)の3症例において、全例で血清抗GluRe2 IgM型抗体陽性で、血清抗GluRe2 IgG型自己抗体が2例に陽性、髄液中のIgM抗体が1例で陽性であったとはじめて報告し、ウイルス感染あるいは、感染後の自己免疫的機序が背景にあることを想定している。

非ヘルペス性辺縁系脳炎は、急性期には、本例同様に自律神経障害がいちじるしいばあいが多く、気管切開をふくむ呼吸器管理が必要¹⁴⁾となることも少なくない。ステロイドパルス療法¹⁵⁾や血漿交換療法が奏功し、極期を乗りきれば、比較的予後良好な経過をたどることが知られている。しかし、後遺症として、難治性のけいれんや逆行性および前向き健忘、精神症状をみとめるばあいがあり、社会復帰の妨げとなっている。

画像所見については、発症3日目の頭部MRIではまったく異常所見をみとめなかったが、8日目の頭部MRIでは、拡散強調画像、T₂強調画像、FLAIR画像で海馬、扁桃体をふくむ

両側辺縁系に高信号領域をみとめ、SPECTでは両側側頭葉内側面の血流増加と小脳の血流低下をみとめた。またステロイドパルス後、症状が軽快傾向を呈しているにもかかわらず、発症から19日目の頭部MRIでは、両側辺縁系の高信号は増強の傾向を呈した。その後、発症から4カ月後の頭部MRIでは、同部位の高信号は消失した。この画像上の変化と臨床症状の乖離については、今後の検討が必要であるが、少なくとも同一症例で時期によっては、MRI画像上、辺縁系に異常が捉えられない時期があることを示している。

非ヘルペス性辺縁系脳炎の背景には何らかの感染あるいは感染にともなう自己免疫的機序が想定されており、近年、抗VGKC抗体¹⁶⁾⁻²⁰⁾や抗GluRe2抗体¹⁶⁾の関与を示唆する報告がなされている。

抗VGKC抗体については、ニューロミオトニアやMorvan症候群にともなう辺縁系脳炎の症例で陽性の報告があったが、ニューロミオトニアをとまなわない、いわゆる非ヘルペス性辺縁系脳炎¹⁰⁾⁻²⁰⁾においても報告が相次いでいる。

一方、抗GluRe2抗体については、根本ら¹⁰⁾が、非ヘルペス性辺縁系脳炎との関係を示す報告をしたのが最初である。MRI上、辺縁系の画像所見を欠く点が本例とことなるが、臨床像や経過という点では同様と思われる。その後、湯浅らは、これらの症例をNHNP-ARLEと呼んでいるが、根本らの症例と本例は、MRI上の辺縁系の画像異常の有無という点で区別するよりも、むしろ抗GluRe2抗体を生じた免疫学的な病態の共通性をみいだせる。

GluRチャネルは、中枢神経系における速い興奮性シナプス伝達を担う分子群である。GluRチャネルサブユニットには、分子多様性が存在し、薬理的には、AMPA型、カニン酸型、NMDA型に分類されるが、GluR δ 2については、小脳プルキンエ細胞に局限して発現²¹⁾することがわかっているが、その機能は、現在のところ不明である。

GluRe2は、胎生期には全脳に存在するが、生後は前脳に局在するNMDA受容体型GluRの一つである。NMDA型GluRは、シナプス可塑性、記憶学習、神経パターン形成、自発行動などの重要な働きを担っている²²⁾。また、中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与し、内側側頭葉てんかんでは、興奮性シナプス結合の再構成による反回性興奮回路の形成に関与していると考えられている。

抗GluR抗体については、いくつかの疾患との関連が報告されている。抗GluRe2抗体は、小児の進行性慢性持続性のてんかんを呈するRasmussen脳炎²³⁾で高率に陽性であるが、急性脳炎や非進行性の慢性持続性部分てんかんでも陽性を示すこと²³⁾が報告されており、中枢神経系での自己免疫反応の関与を示す抗体と考えられている。また、抗GluR δ 2抗体は、Opsoclonus-Myoclonus症候群²⁴⁾で高率に陽性を示すことが報告されている。

本例では、抗GluR δ 2および ϵ 2IgM型自己抗体が髄液、血清中で陽性で経過とともに髄液中のIgM抗体が陰転化した。また、血清中の抗GluR δ 2および ϵ 2IgM, IgG抗体は発症から約5カ月後でもひき続き陽性である。根本ら¹⁰⁾は、発症7~

10カ月後、血清、髄液中のIgM, IgG抗体とも陰転化したと報告しており、本例においても抗体価の経時的な変化を追う必要がある。

臨床所見からは、軽度の体幹失調やSPECTで一時的な小脳の血流低下を示唆する所見があり、GluR $\delta 2$ の局在を考えると抗GluR $\delta 2$ 抗体がこれらの病態に関与しているのではないかと考えた。また、辺縁系の症状やてんかんについては、抗GluR $\epsilon 2$ 抗体が関与しているのではないかと考え、辺縁系症状を中核とする非ヘルペス性脳炎の病態に深く関与している可能性が高い抗体と考えた。

謝辞：抗神経抗体を測定していただきました新潟大学脳研究所神経内科 田中恵子先生に深謝いたします。また、貴重なご意見を賜りました国立精神・神経センター国府台病院神経内科 湯浅龍彦先生に深謝いたします。

本論文の論旨は、第16回日本神経免疫学会(2003年1月、東京)および、第108回日本神経学会東海・北陸地方会(2003年3月、土岐)において発表した。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ら：非ヘルペス性辺縁系脳炎の存在について。臨床神経 1994; 24: 1083—1088
- 2) 湯浅龍彦：辺縁系脳炎の新しい枠組み。神経内科 2003; 59: 1—4
- 3) 亀井 聡, 東郷将希, 三木健司ら：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討。神経内科 2003; 59: 173—178
- 4) 亀井 聡：若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute juvenile female non-herpetic encephalitis : AJFNHE)。神経進歩 2004; 48: 827—836
- 5) Shoji H, Wakasugi K, Miura Y, et al : Herpesvirus infection of the central nervous system. Jpn J Infect Dis 2002; 55: 6—13
- 6) Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, et al : Varicella-zoster virus Limbic Encephalitis in an Immunocompromised Patient. Scand J Infect Dis 2001; 33: 786—788
- 7) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al : Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. Ann Neurol 2001; 50: 612—619
- 8) 細矢光亮, 法化園陽一：非ヘルペス性辺縁系脳炎とエンテロウイルス。神経内科 2003; 59: 25—30
- 9) Sokol DK, Kleiman MB, Garg BP : LaCrosse Viral Encephalitis Mimics Herpes Simplex Viral Encephalitis. Pediatr Neurol 2001; 25: 413—415
- 10) Corsellis JAN, Coldberg GJ, Norton AR : "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain 1968; 91: 481—496
- 11) 中村治雅, 床並房雄, 山崎正博：橋本脳症—本邦における症例報告と診断における問題点。臨床神経 2002; 42: 162—166
- 12) 井出俊光, 飯塚高浩, 篠原信也ら：Sjogren 症候群を合併した急性辺縁系脳炎の2例。神経内科 2003; 59: 121—127
- 13) Stübgen JP : Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. Lupus 1998; 7: 557—560
- 14) Buckley C, Oger J, Clover L, et al : Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis. Ann Neurol 2001; 50: 73—78
- 15) 山本剛司：非ヘルペス性辺縁系脳炎と考えられた5例—ステロイドの有用性について—。神経内科 2003; 59: 137—144
- 16) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫ら：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)。第45回日本神経学会総会 プログラム・抄録集 2004; 281
- 17) 木村暁夫, 根本英明, 湯浅龍彦：若年女性に発症し呼吸器管理を要した非ヘルペス性辺縁系脳炎の3例。神経内科 2003; 59: 179—183
- 18) Schott JM, Harkness K, Barnes J, et al : Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. Lancet 2003; 361: 1266
- 19) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004; 127: 701—712
- 20) Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al : Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 2004; 62: 1177—1182
- 21) Araki K, Meguro H, Kishiya E, et al : Selective expression of the glutamate receptor channel $\delta 2$ subunit in cerebellar Purkinje cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 1993; 197: 1267—1276
- 22) 森 寿, 三品昌美：グルタミン酸受容体チャネルの分子的多様性と機能調節機構。実験医学 1994; 12: 1405—1413
- 23) 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
- 24) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美ら：オプソクロノス・ミオクロノス症候群における抗 GluR $\delta 2$ 自己抗体(会)。Neuroimmunology 2003; 11: 78

Abstract

A case of non-herpetic acute encephalitis with autoantibodies for ionotropic glutamate receptor $\delta 2$ and $\epsilon 2$

Yuichi Hayashi, M.D.¹⁾, Zenjiro Matsuyama, M.D.¹⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾,
Kenji Wakida, M.D.¹⁾, Tatsuma Hashizume, M.D.¹⁾, Akio Kimura, M.D.¹⁾,
Isao Hozumi, M.D.¹⁾, Masahiko Murase, M.D.³⁾ and Takashi Inuzuka, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Geriatrics, Division of Neuroscience, Gifu University Graduate School of Medicine

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

³⁾Department of Neurology, Hashima City Hospital

We report a 45-year-old woman admitted to our hospital due to fever, consciousness disturbance, and severe seizures. Based on her signs and symptoms and clinical course, a diagnosis of non-herpetic acute encephalitis was made. She received antibiotic drugs, acyclovir, γ -globulin, and steroid pulse therapy (methylprednisolone 1 g/day, 3 days). The patient's signs, symptoms and severe seizure showed marked improvement, but she still showed monthly seizure attacks and both anterograde and retrograde amnesia.

Viral infection and autoimmune response after viral infection may have been involved in non-herpetic acute encephalitis in our patient. Recently, autoantibodies to GluR $\epsilon 2$ and VGKC were reported in cases of non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE). In our patient, we detected IgM type autoantibody to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ in both the CSF and serum, and these antibodies normalized in the CSF with the clinical course. Autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ may be involved in the clinical symptoms and pathogenesis of non herpetic acute limbic encephalitis. This is the first report of MRI-positive non-herpetic acute encephalitis with autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$.

(Clin Neurol, 45 : 657—662, 2005)

Key words : anti-GluR $\delta 2$ antibody, anti-GluR $\epsilon 2$ antibody, limbic encephalitis, seizure, steroid pulse therapy