

international 10-20 system was performed in all except patients 8, 14, and 17. Both routine and long-term EEG recordings were checked by epileptologists in charge of the patients, and video EEG recordings of seizures were stored in the database in our hospital. The authors reviewed the stored video EEG recordings carefully and classified them in line with the International League Against Epilepsy (ILAE) seizure classification (The Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981).

From the clinical profiles, we evaluated two kinds of onset age in each patient (clinical onset age and epilepsy onset age). The former was the age at which parents noticed initial symptoms related to juvenile type DRPLA, such as mental deficit, learning impairment, or seizures, and the latter was the age of occurrence of the first habitual seizure. To analyze the difference in seizure semiology depending on age at epilepsy onset, patients were divided into two groups: younger epilepsy onset (below 10 years;  $n = 11$ ) and older epilepsy onset (10 years or above;  $n = 6$ ). Statistical analyses were conducted using Spearman's rank correlation test, chi-square ( $\chi^2$ ) test, or Mann-Whitney U test. The level of significance in evaluations was set at  $p < 0.05$  in all analyses. All values in the text are presented as mean  $\pm$  standard deviations (minimum to maximum).

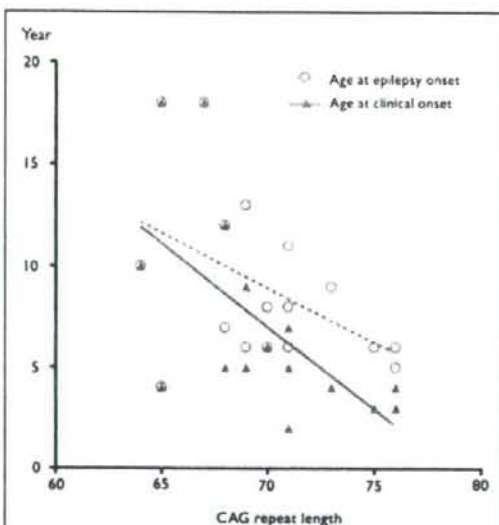
## RESULTS

### Onset age and CAG repeats

The initial symptom at clinical onset was an epileptic seizure in six patients (35%) and intellectual deficit, such as mental deterioration or learning impairment, in 11 patients (65%). Mean age of clinical onset was  $7.1 \pm 4.8$  (2–18) years and that of epilepsy onset was  $9.1 \pm 4.1$  (4–18) years. Mean number of expanded CAG repeats was  $69.9 \pm 3.7$  (64–76). The correlation between the numbers of CAG repeats and age of clinical or epilepsy onset is shown in Fig. 1. There was a tendency of inverse correlation between the number of CAG repeats and ages at both epilepsy and clinical onset. The number of CAG repeats showed a stronger correlation with age at clinical onset (Spearman's rank correlation test:  $n = 17$ ,  $r = -0.691$ ,  $p < 0.002$ ) than with age at epilepsy onset ( $n = 17$ ,  $r = -0.427$ ,  $p = 0.085$ ). Patients with less CAG repeats tended to have epileptic seizures as the initial symptom, whereas patients with more CAG repeats usually manifested intellectual deficit as the initial symptom. In the latter, epilepsy occurred after several years from the initial symptoms.

### Characteristics of epileptic seizures evaluated by ictal video EEG recordings

A total of 33 ictal video EEG recordings were obtained from 12 of 17 patients. The detailed clinical manifestations,



**Figure 1.** Correlations between CAG repeat length and onset ages. Open circles and broken line indicates the correlation between CAG repeat length and age of epilepsy onset. Closed triangles and solid line indicates the correlation between the length and age of clinical onset. A significant negative correlation was observed between the repeat length and age of clinical onset. *Epilepsia* © ILAE

EEG findings, and seizure classification of each epileptic seizure are shown in Table 2. The documented seizures were classified into three subgroups: brief generalized seizures (atypical absence, myoclonic seizure), partial seizures, and generalized tonic-clonic seizures (GTCS).

### Brief generalized seizures

Six of 12 patients (50%) had brief generalized seizures. Atypical absence was confirmed in 5 of 12 patients, myoclonic seizure in 4 of 12, and their variants accompanied by atonic component in 1 of 12.

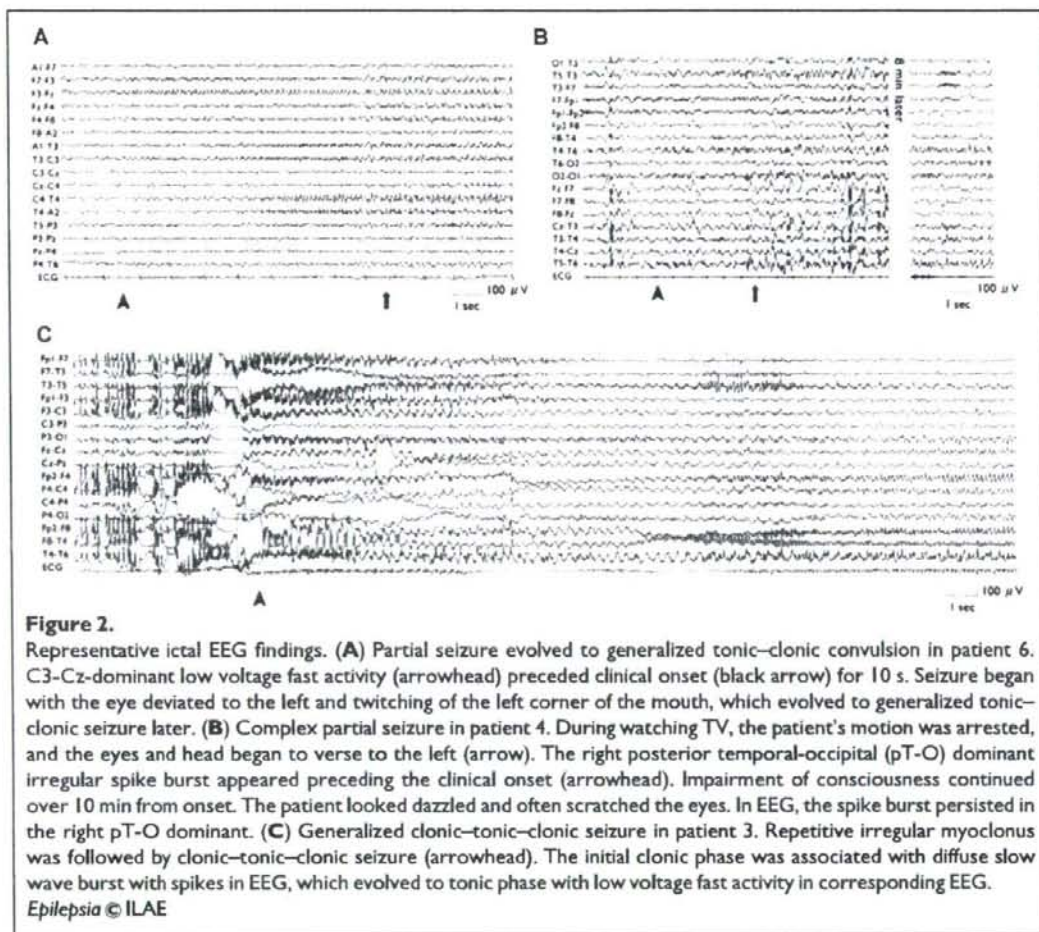
### Partial seizures

Eleven partial seizures were identified in 6 of 12 patients. The common initial ictal symptom was version of the head and eyes (sometimes accompanied by version of the body). Six partial seizures in four patients culminated in GTCS (partial seizure evolved to GTC; pGTC) and two seizures in patient 4 showed persistent impairment of consciousness (complex partial seizure; CPS). Two of 11 partial seizures showed tonic posturing (in patient 11), and one seizure included automatism (in patient 7), and these three seizures occurred during sleep. Five seizures were

Table 2. Ictal video EEG findings and seizure classification

No.	Recording age/onset age (year)	Szs (n)	Precipitator	Video findings		Seizure classification
				Seizure semiology	EEG findings	
2	10/6 15/6	3 1	— —	Brief LOC with generalized myoclonus Head and eyes version to Lt followed by Lt arm clonus, which evolved to symmetrical GTC	Diffuse irregular SPW burst Rt O predominant recruiting rhythm → diffuse SPW burst	AA pGTC
3	14/6	2	Watching TV	Repetitive face and upper limbs myoclonus culminating in generalized tonic-clonic convulsion with eye deviation to Rt	Muscle artifact followed by diffuse slow wave burst with spikes → diffuse rhythmic $\alpha$ → brief SPW burst	GTCs
4	9/6 11/6 14/6	1 1 1	— Watching TV PS	Brief LOC Segmental myoclonus Repetitive upper limbs myoclonus culminating in systemic tonic-clonic convulsion	Diffuse irregular SPW burst Bil O dominant diffuse irregular SPW Muscle artifact followed by diffuse low voltage $\alpha$ activity → diffuse SPW burst	AA GMS GTCs
5	7, 8/6	3	Watching TV	Prolonged postictal confusion Head and eyes version to Lt. Clinging to his mother. Then LOC with eyelids and head clonus, evolved to GTC at once	R pT-O repetitive spikes burst → diffuse SPW burst → Rt O dominant spike burst	CFS or pGTC
6	8/6 8/6	4 3	Watching TV Watching TV	Brief LOC with or without falling backward Generalized myoclonus, sometimes followed by falling backward	Diffuse irregular SPW burst Irregular diffuse SPW	AA GMS
7	24/6	1	—	Head and eyes version to Lt followed by version to Rt and Rt arm clonus, which evolved to GTC. Prolonged postictal confusion	Rt F-Fz predominant rhythmic $\theta$ or Lt C-Cz rhythmic $\alpha$ → diffuse SPW burst Rt O predominant repetitive spike burst	pGTC
8	11/6 11/6	1 1	— —	Head and body version to Lt, followed by automatism of lower limbs with impairment of consciousness	Partial seizure with automatism	pGTC
9	11/6 25/7	2 1	PS PS	Head and body version to Rt with Lt arm clonus, which evolved to asymmetrical GTC	Lt O predominant recruiting rhythm → diffuse SPW burst Diffuse irregular SPW burst	AA GTCs
10	17/8	1	PS	Repetitive systemic myoclonus culminating in tonic-clonic convulsion	Muscle artifact followed by diffuse low voltage $\alpha$ activity → diffuse SPW burst Lt pT-O predominant repetitive spikes burst → diffuse SPW burst	pGTC
11	18/10 19/11	1 2	— PS	The head and body version to Rt, followed by symmetrical GTC	Irregular diffuse SPW Irregular diffuse SPW	GMS GMS
12	19/11 24/13	1 1	— Tap sound	Generalized myoclonus Brief LOC	2-3 Hz frontal dominant diffuse SPW burst Muscle artifact followed by diffuse low voltage $\alpha$ activity → diffuse SPW burst	AA GMS AA
13	24/13	1	Tap sound	Repetitive upper limbs myoclonus culminating in asymmetrical tonic-clonic seizure with eyes deviation to Rt	Lt F-T predominant rhythmic $\delta$ → diffuse rhythmic $\alpha$ activity	GTCs
14	31, 44/18	2	Cough (at once)	Head and body version to Rt, followed by asymmetrical tonic posturing with LOC	Partial seizure with tonic posturing	

No., patient number; Szs (n), number of seizures; LOC, loss of consciousness; SPW, spike and slow-wave complex; AA, atypical absence seizure; GTCs, generalized tonic-clonic seizure; pGTC, partial seizure evolved GTC; GMS, generalized myoclonic seizure; Bil, bilateral; PS, photostimulation; O, occipital; pT, posterior temporal; F, frontal; Fz, midfrontal; T, temporal; C, central; Cz, midcentral; Lt, left; Rt, right.



provoked by visual stimulation or cough, but the other six seizures, including five nocturnal seizures, occurred without any precipitating factors. On ictal EEG, focal rhythmic activity (Fig. 2A) or repetitive spike bursts (Fig. 2B) were observed as the initial ictal activity in all seizures. Four of 11 seizures were of frontal origin, while the other seven seizures were of occipital origin. Two patients (patients 6 and 7) had multiple ictal foci (bilateral frontal lobes in patient 6 and bilateral occipital lobes in patient 7).

#### GTCS (including clonic-tonic-clonic seizures)

Five EEG recordings of GTCS were obtained from four patients. All GTCSs occurred following repetitive trains of stimulus-sensitive myoclonus and culminated in tonic-clonic seizures. On the ictal EEG of three patients, only myogenic artifacts were observed in association with the preceding myoclonus, and then diffuse low

voltage fast activity appeared corresponding to the tonic phase, followed by a spike with a slow wave burst corresponding to the clonic phase. In patient 3, an initial clonic phase preceding the tonic-clonic phase was observed, accompanying a diffuse spike with slow wave burst (Fig. 2C).

Prolonged postictal confusion was recorded in two seizures (after pGTCS in patient 6 and GTCS in patient 4), both of which continued for over 30 min. We analyzed the interval between epilepsy onset and ictal recording of the three seizure subtypes. Brief generalized seizures were recorded mainly in the early stage (usually less than 8 years from epilepsy onset). In contrast, GTCS were recorded in the progressed stage. All five GTCS were recorded in patients more than 8 years from epilepsy onset, who were almost bedridden. Partial seizures were recorded in every stage throughout the clinical course.

### Characteristics of epileptic seizures evaluated from interviews

Seizure semiology other than that of myoclonic seizure is shown in Table 3. Myoclonic seizure was not included in this evaluation, because it could not be distinguished from nonepileptic myoclonus based on the information obtained at interviews. Evaluation of the interview contents revealed that 13 of 17 patients (76%) probably had seizures with focal features as habitual seizures from the early stage of the disease. The seizure manifestations were reported to be head and eyes version and sometimes turning of the body at the onset of seizure, identical to the seizures recorded on ictal video EEG. They evolved frequently to pGTC with or without lateralized symptoms. Impairment of consciousness or automatism without convulsion was observed in a small number of patients.

Six patients (35%) sometimes manifested aura at the onset of the seizure with other focal features. Four of six patients had visual aura as indicated by, for example, exclaiming "Insect! Insect!" or saying that "something is moving." The other two patients just clung to or called for their mothers around the onset of seizure. These auras disappeared within 5 years from epilepsy onset in all patients. As an aura is generally regarded as the most reliable feature for partial seizure (van Donselaar et al., 1990), we defined those patients manifesting an aura and/or having partial seizures confirmed by video EEG recordings as patients with "definitive partial seizure." The number of patients with definitive partial seizure was 11 out of 17 patients (64%).

We compared the age at epilepsy onset, age at clinical onset, and number of CAG repeats between patients having definitive partial seizures ( $n = 11$ ) and patients without definitive partial seizures ( $n = 6$ ). The age of epilepsy onset was significantly lower in the group with definitive partial seizures [ $7.5 \pm 3.8$  (4–18) years] than in the group without [ $12.0 \pm 3.3$  (8–17) years,  $p = 0.02$ ]. However, patients with and without definitive partial seizures were not significantly different both in age of clinical onset [ $5.9 \pm 4.5$  (2–18) years versus  $10.8 \pm 6.1$  (4–18) years,  $p = 0.06$ ] and the number of CAG repeats [ $70.0 \pm 4.2$  (64–76) years versus  $69.4 \pm 3.1$  (65–73) years,  $p = 0.96$ ]. The prevalence of definitive partial seizures was significantly higher in patients with younger epilepsy onset (below 10 years of age) compared to those with older onset ( $\chi^2$  test,  $p < 0.05$ ). The same results were obtained between patients with and without focal feature in their habitual seizures from the interviews (data not shown).

Ictal symptoms suggesting GTCS were described in 13 patients (76%). In six of 13 patients, GTCS were observed subsequent to repetitive myoclonic jerkings. GTCS were usually observed several years after the onset of epilepsy. GTCS were often provoked by some kinds of stimulation, in particular, visual stimulation (71%). Prolonged (about 30 min or longer) postictal confusion after convulsive seizures was experienced by eight patients (47%). Postictal manifestations of excitation, violent behavior, and groaning with confusion were described after convulsive seizures. Postictal confusion continued for 2 h at the longest.

**Table 3. Seizure semiology analyzed from interviews and other evaluations**

Patient No.	Seizure with focal features			PPIC	Precipitator	PPR	Medications at latest follow-up
	Lateral sign	Aura	Other seizures <sup>a</sup>				
1	Version, focal motor	Visual	GTCS	—	Cough	—	VPA, PHT, ZNS, PB, CZP
2	Version	—	Atonic, GTCS	+	Visual	+	VPA, CZP
3	Version, focal motor	Fear	Absence, GTCS	+	Visual, pain	+	VPA, CZP
4	Version	Visual	Absence, atonic	+	Visual	+	VPA, ZNS, PB, CZP
5	Version, focal motor	—	Absence, atonic, GTCS	+	Visual	+	VPA, ZNS, ESM
6	Version, focal motor	—	—	+	Visual	+	VPA, ZNS, CZP
7	Version	Fear	Absence, atonic	+	Visual	+	VPA, ZNS, CZP
8	Version	Visual	—	—	Visual	—	VPA, ZNS, CZP
9	Version	—	GTCS	+	Visual	+	VPA, PHT, CLB
10	Version	—	GTCS	—	Visual	+	VPA, ZNS, CZP
11	—	—	Absence, GTCS	—	—	+	VPA, CZP, CLB
12	Version	Visual	Atonic, GTCS	—	—	+	VPA, CLB
13	—	—	GTCS	—	Visual	+	VPA, PB, ZNS
14	—	—	GTCS	—	—	—	VPA, ZNS, CZP
15	Version	—	GTCS	+	—	+	VPA
16	Version	—	Absence, GTCS	—	Visual, cough	—	VPA, PHT, ZNS, PB, CZP
17	—	—	GTCS	+	—	—	VPA, PB, CZP

No., number; GTCS, generalized tonic-clonic seizure; PPIC, prolonged post ictal confusion; PPR, photoparoxysmal response; VPA, valproic acid; PHT, phenytoin; ZNS, zonisamide; CZP, clonazepam; CLB, clobazam; PB, phenobarbital.

<sup>a</sup>Myoclonic seizure was excluded.

### Interictal EEG

Interictal EEG demonstrated unusual background activity of varying degrees in individual patients. In more severely mentally retarded patients with a longer CAG repeat length (patients 2, 3, and 5), the background activity was ambiguous due to prominent paroxysmal discharges overriding diffuse slow waves. In contrast, an occipital-dominant slow  $\alpha$  (9–10 Hz) background activity could be clearly distinguished in less mentally retarded patients with a shorter CAG repeat length (patients 1 and 12). Interictal discharges were most frequently observed as diffuse irregular spike-and-wave complexes. Independent occipital or frontal-dominant spikes or spike-and-wave complexes were also observed frequently (88% of patients), but the laterality was not consistent in all patients. PPR was positive in 76% of patients.

In sleep EEG, the usual spindle waves and K-complexes disappeared in all patients. Paroxysmal discharges increased during sleep. Frontal-dominant diffuse spike-and-wave complex bursts or slow wave bursts with or without spikes were observed in 76% of patients. Some patients (18%) present high voltage (over 300  $\mu$ V) slow wave bursts with bilateral frontal dominance.

### Medical treatments

The medications prescribed in our hospital for each patient at the latest follow-up are shown in Table 3. Valproic acid (VPA) was used in all patients. At the time of referral to our hospital, all patients except one had already taken various combinations of antiepileptic drugs. Carbamazepine (CBZ) was administered to eight patients before referral and was withdrawn resulting in no consistent changes of seizures and myoclonus. Similarly, phenytoin (PHT) was discontinued in five out of seven patients administered this drug before referral. In one case (patient 9), PHT was restarted due to seizure aggravation. We never initiated CBZ or PHT or both by ourselves in any of the patients. Although various drug regimens were tried, remarkable and continuous seizure remission was not obtained in all patients.

## DISCUSSION

In this study, the electroclinical features of epilepsy in juvenile type DRPLA were studied by ictal video EEG recordings and clinical interviews. We obtained the following findings: (1) frequent association of habitual partial seizures in a large proportion of patients; (2) higher prevalence of partial seizures in patients with younger onset of epilepsy; and (3) evolutionary changes of epileptic seizures from brief generalized seizures to GTCS. The value of CAG repeat length in this study (mean  $\pm$  SD,  $69.9 \pm 3.7$ ; range, 64–76;  $n = 17$ ) was no different to those of previous reports evaluating juvenile type DRPLA in larger numbers of patients [median 68.0, range 63–79,  $n = 24$  (Ikeuchi

et al., 1995); mean 67.1,  $n = 20$  (Komure et al., 1995)]. As it is well known that the CAG repeat length strongly correlates with clinical severity (Tsuiji, 1999), the population in this study can be considered as representative of juvenile type DRPLA.

We were able to confirm frequent association of partial seizures by both ictal video EEG recordings and clinical interviews. Partial seizures were reported in some kinds of PME, such as visual seizures in Lafora's disease (Timper et al., 1985), but the presence of partial seizure was reported in only a small number of cases of juvenile type DRPLA. One case report briefly mentioned the presence of complex partial seizure (Saitoh et al., 1998). Another case report described partial seizures along with ictal EEG in a patient with clinical onset below 2 years of age, and proposed that rare cases of juvenile type DRPLA with very early onset might manifest partial seizures (Hattori et al., 1997). In our study, interviews to obtain information related to seizure semiology indicated that over three-fourths of the patients had focal features in their habitual seizures. The features were mainly versive movements, preceded by an aura in almost one-half of the patients. Although ictal symptoms with focal features such as version or asymmetric tonic posturing are sometimes observed in patients with generalized epilepsy (Niaz et al., 1999; Usui et al., 2005), the presence of aura is generally accepted as the most reliable sign of partial seizure (van Donselaar et al., 1990). Accordingly, at least 11 of our 17 patients (64%) had habitual partial seizures, judging from ictal video EEG recordings, or presence of an aura, or both. The prevalence of partial seizures in DRPLA seems to be higher than compared to other PMEs, including Lafora disease (33%–50%) (Acharya et al., 1993; Genton et al., 2005). In our study, approximately two-thirds of partial seizures showed discharges of occipital origin on ictal video EEG recordings, and visual symptom was the main feature of the aura. Occipital seizure may be the most common partial seizure in juvenile type DRPLA, as is also in Lafora disease.

We were able to confirm a higher prevalence of partial seizures in patients with earlier onset of epilepsy. The association of habitual partial seizures was significantly related to the age of epilepsy onset, but not to the number of CAG repeats. Also, our data of ictal video EEG recordings suggested that partial seizures occurred both in early and advanced stages. These data suggest that partial seizures occur in patients with younger epilepsy onset in an age-dependent manner and continue up to advanced stages. Moshé et al. (1995) pointed out that the susceptibility of human brain to focal seizures alters during development, and they documented a continuous increase in susceptibility until the periadolescence stage in mice. They proposed that age-dependent changes in the developing brain such as the synaptic formation, ionic environmental alternation, and myelination may contribute to the semiological alteration. Our result was in line with their arguments, and the

higher prevalence of partial seizures in DRPLA compared to other PME's may be explained not only by the genetic difference but also by the earlier onset of epilepsy in juvenile type DRPLA. In a report of 23 patients with genetically confirmed Lafora disease (Franceschetti et al., 2006), the onset age [ $13.7 \pm 2.6$  years (8.5–18.5)] was older than that of the patients in our study.

From the evaluation of ictal video EEG, GTCS tended to occur in the advanced stages of the disease, when the patients were almost bedridden, and the generalized tonic-clonic convulsions were often of partial origin. As the disease progressed, focal features tended to become less well defined. These findings suggest that GTCS of generalized nature may occur much less commonly than is generally perceived in patients with juvenile type DRPLA (Tsuji, 1999). On the other hand, brief generalized seizures were frequently observed in the early stage and decreased as the disease progressed. These evolutionary changes of epileptic seizures are important diagnostic clues of DRPLA. These changes may be causally related to the pathological involvement associated with cumulation of the mutant DRPLA protein, atrophin-1 (Yamada et al., 2001; Sakai et al., 2006). GTCS in the advanced stage might reflect pathological evolution of the whole brain. Prolonged postictal confusion was also one of the characteristic features of epileptic seizures in juvenile type DRPLA. Long-lasting postictal confusion was also reported as one of the characteristic features of the epilepsy in older patients (Cloyd et al., 2006). Therefore, the prolonged postictal confusion may be attributed to the attenuation of cortical functions in DRPLA and may be one of the diagnostic clues in patients with DRPLA.

In this study, we present the characteristics of epileptic seizures in patients with juvenile DRPLA. Recognition of the characteristics would contribute to early diagnosis and proper treatments. As a limitation of this retrospective study, we were not able to illustrate the change of seizure semiology longitudinally in each patient or to propose a potential strategy for medical treatment. As aggravating effects of CBZ and PHT have been shown in other PME's (Elridge et al., 1983; Corliss & Hredie, 1999), the effects of these antiepileptic agents on juvenile DRPLA are of great interest. From the clinical courses of our patients who had been administered CBZ and PHT at referral, the effects of these drugs seem not to be apparent in juvenile type DRPLA. However, the precise effects remain to be studied. Further prospective studies are required to obtain a deeper understanding about seizure semiology and medication strategies for juvenile type DRPLA.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Fumiaki Tanaka at Nagoya University Graduate School of Medicine for DNA analysis. This study was funded in part by Research Grants (19A-6) for Nervous and Mental Disorders from the

Ministry of Health, Labor and Welfare, grants-in-aid for Scientific Research I No. 19591234, Health and Labor Sciences Research Grants for Research on Psychiatry and Neurological Diseases and Mental Health (H-017) (H20-021), and grants from The Japan Epilepsy Research Foundation.

**Conflict of interest:** We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines. The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

- Acharya JN, Satischandra P, Asha T, Shankar SK. (1993) Lafora's disease in south India: a clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia* 34:476–487.
- Brunetti-Pierri N, Wilfong AA, Hunter JV, Craigen WJ. (2006) A severe case of dentatorubro-pallidolysian atrophy (DRPLA) with microcephaly, very early onset of seizures, and cerebral white matter involvement. *Neuropediatrics* 37:308–311.
- Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, Walczak T. (2006) Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 68(Suppl 1):S39–S48.
- Corkill RG, Hardie RJ. (1999) An unusual case of Lafora body disease. *Eur J Neurol* 6:245–247.
- Elridge R, Iivanainen M, Stern R, Koerber I, Wilder BJ. (1983) 'Baltic' myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *Lancet* 322:838–842.
- Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L, Striano P, Lohi H, Gennaro E, Lanzano L, Veggioni P, Sofia V, Biondi R, Striano S, Gellera C, Annesi G, Madia F, Civitelli D, Rocca FE, Quattrone A, Avanzini G, Minaassian B, Zara F. (2006) Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. *Epilepsia* 47:640–643.
- Genton P, Malafosse A, Moulard B. (2005) Progressive myoclonus epilepsies. In Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (Eds) *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. John Libbey Eurotext, Montrouge, pp. 441–466.
- Hattori H, Higuchi Y, Okuno T, Asato R, Fukumoto M, Kondo I. (1997) Early-childhood progressive myoclonus epilepsy presenting as partial seizures in dentatorubral-pallidolysian atrophy. *Epilepsia* 38:271–274.
- Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, Onodera O, Igarashi S, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Tomoda A, Miike T, Sato K, Ihara Y, Hayabara T, Isa F, Tanabe H, Tokiguchi S, Hayashi M, Shimizu N, Ikuta F, Naito H, Tsuji S. (1995) Dentatorubral-pallidolysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 37:769–775.
- Kasteleijn-Nolst T. (1989) Photosensitivity in epilepsy. Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand Suppl* 125:3–149.
- Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Hayashi T, Saito A, Tomoda T, Miike H, Naito H, Ikuta F, Tsuji S. (1994) Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 6:9–13.
- Komure O, Sano A, Nishino N, Yamachi N, Ueno S, Kondoh K, Sano N, Takahashi M, Murayama N, Kondo I, Nagafuchi S, Yamada M, Kanazawa I. (1995) DNA analysis in hereditary dentatorubral-pallidolysian atrophy: correlation between CAG repeat length and phenotypic variation and the molecular basis of anticipation. *Neurology* 45:143–149.
- Licht DJ, Lynch DR. (2002) Juvenile dentatorubral-pallidolysian atrophy: new clinical features. *Pediatr Neurol* 26:51–54.
- Moshé SL, Shimmar S, Swann JW. (1995) Partial (focal) seizures in developing brain. In Schwartzkroin PA, Moshé SL, Noebels JL, Swann JW (Eds) *Brain development and epilepsy*. Oxford University Press, New York, pp. 34–65.
- Munoz E, Mila M, Sanchez A, Latorre P, Ariza A, Codina M, Ballesta F, Tolosa E. (1999) Dentatorubropallidolysian atrophy in a Spanish family: a clinical, radiological, pathological, and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:811–814.
- Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, Takeda T, Tadokoro K, Kondo I, Murayama N, Tanaka Y, Kikushima H, Umino K, Kurosawa H, Furukawa H, Nihei K, Inoue T, Sano A.

- Komure O, Takahashi M, Yoshizawa T, Kanazawa I, Yamada M. (1994) Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 6:14-18.
- Naito H, Oyanagi S. (1982) Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Neurology* 32:798-807.
- Niaz FE, Abou-Khalil B, Fakhoury T. (1999) The generalized tonic-clonic seizure in partial versus generalized epilepsy: semiologic differences. *Epilepsia* 40:1664-1666.
- Saitoh S, Momoi MY, Yamagata T, Miyao M, Suwa K. (1998) Clinical and electroencephalographic findings in juvenile type DRPLA. *Pediatr Neurol* 18:265-268.
- Sakai K, Yamada M, Sato T, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. (2006) Neuronal atrophy and synaptic alteration in a mouse model of dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Brain* 129:2353-2362.
- The Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501.
- Tinuper P, Gobbi G, Aguglia U, Rossi PG, Lugaresi E. (1985) Occipital seizures in Lafora disease: a further case documented by EEG. *Clin Electroencephalogr* 16:167-170.
- Tsuji S. (1999) Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA): clinical features and molecular genetics. *Adv Neurol* 79:399-409.
- Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Luders HO. (2005) Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 46:1668-1676.
- van Donselaar CA, Geerts AT, Schimsheimer RJ. (1990) Usefulness of an aura for classification of a first generalized seizure. *Epilepsia* 31:529C535.
- Yamada M, Wood JD, Shimohata T, Hayashi S, Tsuji S, Ross CA, Takahashi H. (2001) Widespread occurrence of intranuclear atrophin-1 accumulation in the central nervous system neurons of patients with dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Ann Neurol* 49:14-23.

# 急性辺縁系脳炎における グルタミン酸受容体自己免疫の病態

高橋 幸利 西村 成子 角替 央野

## はじめに

日本での成人の年間急性脳炎罹患率は19.0/100万人で、その内非ヘルペス性辺縁系脳炎罹患率は4.7/100万人で急性脳炎の24.5%を占める。よって、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)は年間550人の発生があると推定され、重要な疾患である<sup>1)</sup>。急性脳炎・脳症の病態を分類すると、① ウイルス直接侵襲(1次性)脳炎、② 傍感染性脳炎・脳症、③ 傍腫瘍性脳炎・脳症、④ 全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤ その他・分類不能があると推定され、われわれは②~④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いているのではないかという仮説の下、グルタミン酸受容体(GluR)に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた<sup>2-8)</sup>。

## グルタミン酸受容体(GluR)

チャネル型 GluR は陽イオンチャンネルを形成し、中枢神経系内の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である。GluR は AMPA 型・NMDA 型などに分類され、さらに分子多様性(サブユニット)が存在し、その機能は多岐に渡り、生理的には神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死等に関与し、極めて重要な役割を担っている(表)。中枢神経系疾患の病態にも GluR は深く関与していて、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、興奮毒性の中核的働きを担っているとされている。

## 抗 NMDA 型 GluR 抗体の測定

NMDA 型 GluR のひとつである GluR2(NR2B)に対する抗体の測定は、NIH 3T3 細胞中に遺伝子組み換えにて発現させた GluR2 の全長蛋白を抗原として行っている

たかはし ゆきとし 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター/臨床研究部長  
岐阜大学/小児病態学  
にしむら しげこ 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・遺伝子生化学研究室  
つのがえ ひさの 同

## グルタミン酸受容体の多様性と機能

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動¶	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA							
GluR $\alpha$	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR 1-GluR 4					
Kainate							
GluR $\beta$	$\beta 1-\beta 3$	GluR 5-GluR 7					
GluR $\gamma$	$\gamma 1, \gamma 2$	KA 1, KA 2					
NMDA							
	$\epsilon 1$	NR 2 A	○	○			びまん性 前脳
	$\epsilon 2$	NR 2 B	○		○		小脳顆粒細胞
	$\epsilon 3$	NR 2 C					視床、脳幹
	$\epsilon 4$	NR 2 D				○	びまん性
	$\zeta 1$	NR 1					
	$\chi 1$	NR 3 A					
	$\chi 2$	NR 3 B					
GluR $\delta$							
	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳 Purkinje 細胞

\* LTP, † Morris water maze, ‡ Brainstem trigeminal complex, ¶ Open field test



(図1)<sup>9,10)</sup>。エピトープ解析は GluRe2 の N 末(細胞外ドメイン), C 末(細胞内ドメイン)(3カ所)のペプチドを PEX システム等で合成し, それらの合成ペプチドを抗原として同定した。これらの GluRe2 の全長蛋白・合成ペプチド抗原をポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)後, ニトロセルロース膜に転写し, 検体と反応させた後, 2次抗体を用いて抗体の有無を判定した<sup>9,10)</sup>。

### 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)と抗 GluRe2(NR 2B)抗体

抗 GluRe2 抗体測定のために紹介された急性脳炎・脳症 369 症例から, 腫瘍合併例・再発例・慢性例・膠原病合併例・インフルエンザ脳症・単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き, 辺縁系症状<sup>8)</sup>で神経症状が始まった 15 歳以上の NHALE 91 例について抗 GluRe2 抗体を検討した。NHALE では血清中抗 GluRe2 抗体(IgG または IgM)は急性期から慢性期に約 60%にみられ, 髄液中抗 GluRe2 抗体は急性期に約 50%, 回復期に約 40%, 慢性期に約 30%と次第に低下し, 髄液中の抗 GluRe2 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現した。抗 GluRe2 抗体のエピトープ解析は髄液中の抗 GluRe2 抗体陽性の 4 例で行い, 4 例とも髄液で N 末エピトープ(NT1)を認めた。血液中にできた抗 GluRe2 抗体は, 血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが, 回復期・慢

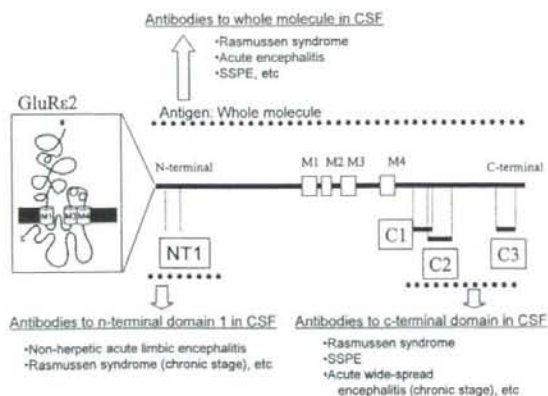
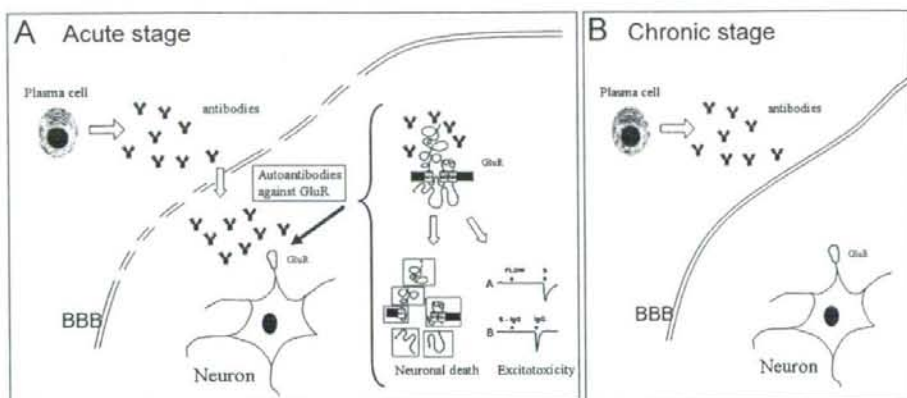


図1 GluRe2 分子の構造とその抗体・エピトープ

抗 GluRe2 抗体は GluRe2 分子全長を抗原として, イムノプロットで検出している。様々なエピトープの抗体を幅広く検出できるメリットがある。抗 N 末-GluRe2 抗体(N 末エピトープ)は GluRe2 (NR 2B)の細胞表面側ドメイン NT1 を抗原としてイムノプロットで検出している。抗 C 末-GluRe2 抗体(C 末エピトープ)は GluRe2 (NR 2B)の細胞内ドメインの 3カ所(C1~C3)を抗原としてイムノプロットで検出している。

図2 抗 GluRe2 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHALE)

急性期(A)には血液脳関門の破綻などにより抗 N 末-GluRe2 抗体が中枢神経系内に進入し, GluRe2 分子の細胞表面ドメインに何らかの作用を及ぼし, 脳炎症状に関与し, 慢性期(B)になると血液脳関門が回復し, 中枢神経系内の抗 N 末-GluRe2 抗体は減少すると考えている。抗 N 末-GluRe2 抗体の作用機序, 脳炎での血液脳関門の病態など, 今後の更なる研究が必要である。



性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する可能性を考えている(図2)<sup>8)</sup>。

### 抗 GluR $\epsilon$ 2(NR 2 B)抗体陽性 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の特徴

15歳以上のNHAEで急性期に抗GluR $\epsilon$ 2抗体を測定できた69例(抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性群53例,陰性群16例)について比較検討した<sup>8)</sup>。発病年齢は陽性群が陰性群より若年で,陽性群の74.5%は15~34歳であった。抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性NHAEは若年成人が75%を占め,若年成人NHAEの80%以上が抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性で,抗GluR $\epsilon$ 2抗体は若年成人NHAEの主たる原因となっている可能性が明らかとなった。これまでの脳炎脳症における自己抗体としては,抗GluR抗体以外では辺縁系脳炎での抗VGKC抗体<sup>11,12)</sup>,橋本脳症での抗NAE抗体<sup>13,14)</sup>,傍腫瘍性辺縁系脳炎での抗Hu抗体<sup>15,16)</sup>などが報告されている。抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の発病年齢は34~65歳(平均50.4歳)<sup>12)</sup>,抗NAE抗体陽性橋本脳症は23~83歳(平均59歳)<sup>14)</sup>,抗Hu抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は28~70歳(平均61.5歳)<sup>15)</sup>,抗Ta抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は22~45歳(平均34歳)<sup>15)</sup>と,自己抗体ごとに好発年齢が異なり,自己免疫介在性NHAEに関与する自己抗体には年齢依存性の特徴があると思われる。

陽性群初発神経症状は言動の異常が最も多く,陰性群ではけいれんが多かった。急性期のけいれん・けいれん重積は陽性群で出現が遅かった。髄液細胞数が陽性群で高値であったが,髄液蛋白・IgGには差がなかった。予後については両群とも記憶の面での障害が強かった(図3)<sup>8)</sup>。

### 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症における 抗 GluR $\epsilon$ 2抗体の病態機序

成人NHAEでは感染等により産生されたN末エトープを含む抗GluR $\epsilon$ 2抗体が血液脳関門の透過性亢進などにより中枢神経系に至り,中枢神経系でGluR $\epsilon$ 2分子とも反応する特性を有し,脳炎症状の一部に関与しているかもしれないとわれわれは考えているが(図2),その機序を示唆する以下のような動物実験データがある。抗GluR $\epsilon$ 2抗体(抗ds-DNA抗体)は海馬に注入するとニューロンにアポトーシスを誘導し<sup>17)</sup>,LPSやエビネフリンで血液脳関

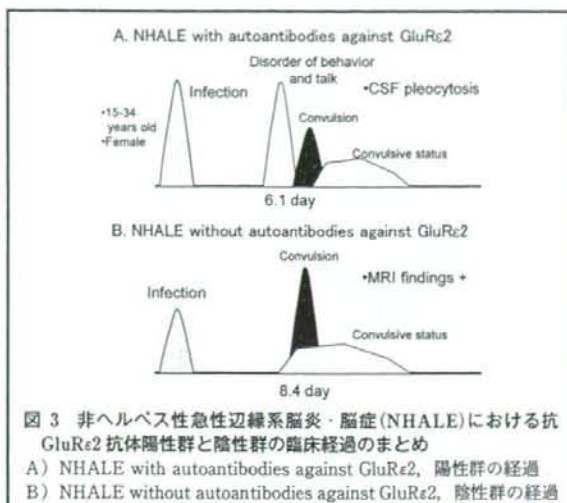


図3 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(NHAE)における抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性群と陰性群の臨床経過のまとめ  
A) NHAE with autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2, 陽性群の経過  
B) NHAE without autoantibodies against GluR $\epsilon$ 2, 陰性群の経過

門の透過性を高め抗GluR $\epsilon$ 2抗体(抗ds-DNA抗体)が血液脳関門を通過すると海馬や扁桃核で抗体がニューロンなどに沈着し,記憶や情動に影響を与えるとする研究がある<sup>18,19)</sup>。海馬扁桃核は血液脳関門が脆弱であるとする考えがあり,何らかの理由で血液中にできた抗N末-GluR $\epsilon$ 2抗体が感染症時や高血圧時に血液脳関門を通過し,海馬扁桃核などの辺縁系を傷害し,辺縁系症状をおこす可能性が想定できる。

### 卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎と 抗 GluR $\epsilon$ 2(NR 2 B)抗体

NMDA型GluRは異種のNMDA型GluRサブユニットが4つ会合した(ヘテロ4量体)構造の陽イオンチャンネルで(図4),GluR $\epsilon$ 1(NR1)にGluR $\epsilon$ 1-4(NR2A-2D),GluR $\chi$ 1-2(NR3A,3B)が会合している<sup>20)</sup>。最近,卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例12例で,血清・髄液中にNR1+NR2B(NR2A)の複合体と反応する抗体が存在することが報告された<sup>21,22)</sup>。われわれの測定している抗NT1-GluR $\epsilon$ 2抗体は,GluR $\epsilon$ 2(NR2B)の細胞表面側ドメイン(NT1)を認識する抗体であるのに対し(図4,②で示す抗体),Dalmauらの抗体はGluR $\epsilon$ 2(NR2B)単独の細胞表面側ドメインを認識するのではなく,NR1+NR2B(一部はNR1+NR2A)の複合体の細胞表面側を認識していると考えられている(図4,①で示す抗体)。われわれの卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例16例では,急性期の血清抗

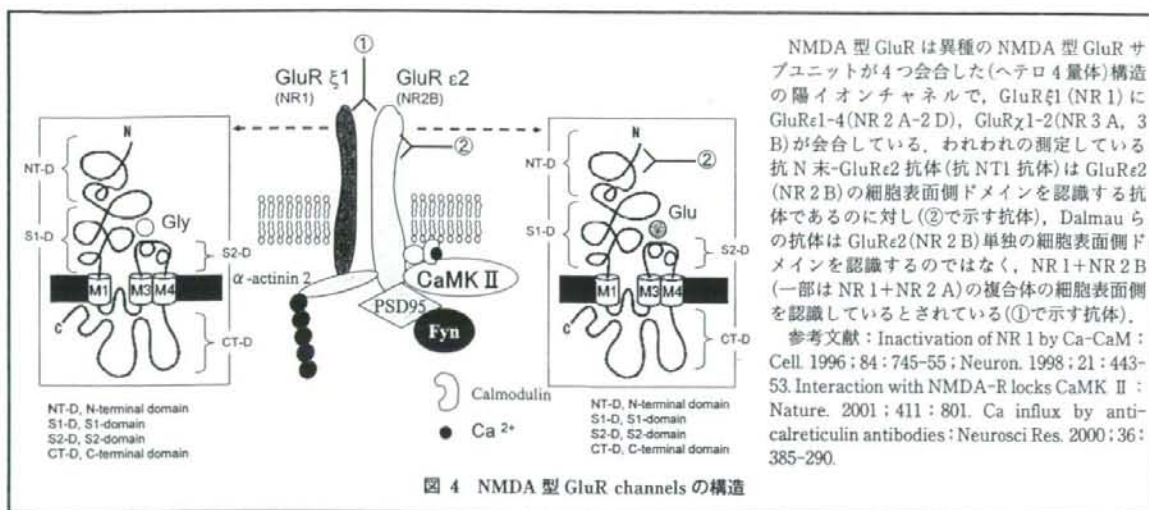


図 4 NMDA 型 GluR channels の構造

GluR2 抗体は 70.0% の症例で IgG 或 IgM が陽性、髄液抗体は 53.8% の症例で IgG 或 IgM が陽性であることより、おそらく Dalmau らの抗体は GluR2(NR2B) の細胞表面側ドメインを認識しているものをかなり含んでいると思われる。

われわれが使っている全長 GluR2 分子を抗原とした抗 GluR2 抗体測定は、抗原が幅広いため、N 末から C 末まで様々なエピトープの抗体を捉えることができる。そのため、

抗 NT1-GluR2 抗体が急性期髄液に出現する NHALE のみならず、抗 C 末-GluR2 抗体が主体の急性期 Rasmussen 症候群、慢性期小児広汎性脳炎、SSPE などでも陽性となる(図 1)。一方、抗 NT1-GluR2 抗体はおそらく Dalmau らの抗体と同じ意義を持つと考えられ、NHALE の病態に関与し得る抗体かもしれない。検体採取時の患者さんの病期を考慮した上で、髄液中の抗 GluR2 抗体、抗 NT1-GluR2 抗体の意義を判断する必要があると考えている。

## 文 献

- 和田健二, 中島健二. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の疫学. 医学のあゆみ, 2007; 223: 295-6.
- 高橋幸利. 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR2 自己抗体の存在. 日本小児科学会誌. 2002; 106: 1402-11.
- Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. Future Neurol. 2006; 1: 291-302.
- 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他. てんかんの研究と治療: 最近の話題. てんかんと自己免疫. 最新精神医学. 2006; 11: 349-54.
- 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 ̑2 抗体と辺縁系脳炎. Neuroinfection. 2007; 12: 39-44.
- 高橋幸利, 山崎悦子. 2. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症. 医学のあゆみ. 2007; 223: 271-5.
- 高橋幸利, 山崎悦子, 久保田裕子, 他. 脳炎における抗 GluR 抗体の意義. 臨床神経学. 2007; 47: 848-51.
- 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 他. 急性非ヘルペス性脳炎—自己免疫的アプローチ. Neuroinfection, in press.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology. 2003; 61: 891-6.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. Epilepsia. 2005; 46 suppl 5: 152-8.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain. 2004; 127: 701-12.
- 渡邊 修, 有村公良. 抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ, 2007; 223: 281-5.
- Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol. 2005; 162: 130-6.
- 米田 誠. 橋本脳症と抗 NAE 抗体. 医学のあゆみ, 2007; 223: 277-80.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain. 2000; 123: 1481-94.
- 田中恵子. 傍腫瘍性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ. 2007; 223: 286-90.
- DeGiorgio LA, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. Nat Med. 2001; 7: 1189-93.
- Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. PNAS. 2006; 103: 19854-9.
- Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103: 678-83.
- Groc L, Heine M, Cousins SL, et al. NMDA receptor surface mobility depends on NR2 A-2 B subunits. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103: 18769-74.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007; 61: 25-36.
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. Long-term outcome without tumor removal. Neurology. 2007 Sep 26; [Epub ahead of print].

(シンポジウム) ADEM および急性非ヘルペス性脳炎特殊型

## ADEM および小児 / 若年女性に好発し痙攣重積を特徴とする

### 急性非ヘルペス性脳炎特殊型

#### — 急性非ヘルペス性脳炎 - 自己免疫的アプローチ —

高橋 幸利

【要旨】成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) における抗 GluR<sub>ε</sub>2 抗体の役割を検討する目的で、抗 GluR<sub>ε</sub>2 抗体陽性 NHALE と抗 GluR<sub>ε</sub>2 抗体陰性 NHALE の臨床症状・検査所見を比較した。

発病年齢は陽性群が陰性群より若年で、陽性群の 74.5% は 15-34 歳であった。陽性群の初発神経症状は言動の異常が最も多く、陰性群ではけいれんなどの発作が多かった。急性期の発作・けいれん重積は陽性群で出現が遅かった。髄液細胞数は陽性群で高値であったが、髄液蛋白・IgG には差がなかった。予後については両群とも記憶の面での障害が強かった。髄液中の抗 GluR<sub>ε</sub>2 抗体は、全例 N 末エпитープを有していた。

#### 【はじめに】

急性脳炎は年間 2000 人前後発生しているものと思われ、亀井らによる 1990 年を中心とした全国大病院調査では、脳炎の入院患者は年間 2200 人ほどあり、原因ウイルスのはっきりしているものが 30% (20% が単純ヘルペス、2.5% が水痘帯状疱疹ウイルス)、細菌性が 6%、原因の分からないものが 50% を占めている<sup>1)</sup>。また、急性脳炎・脳症の病態として分類すると、①ウイルス直接侵襲 (1 次性) 脳炎、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能があると推定され、我々は②-④の病態では生体反応として自己免疫的機序が働いているのではないかという仮設の下、グルタミン酸受容体 (GluR) に着目して、自己免疫介在脳炎の研究を行ってきた<sup>2-7)</sup>。

2006 年日本神経感染症学会において我々は、急性脳炎・脳症を①神経症状出現時に意識障害が軽度で精神症状・幻覚などの辺縁系症状で発症する、主

として若年成人の限局性脳炎型 (24 例) 症例と、②初発直後より重度の意識障害が見られる、主として乳幼児の広汎性脳炎型 (22 例) 症例に分類し、抗 GluR<sub>ε</sub>2・GluR<sub>δ</sub>2 抗体を検討し以下のような報告を行った<sup>6,9)</sup>。限局性脳炎型では髄液中の抗 GluR<sub>ε</sub>2 抗体は発病初期に陽性となり、N 末エпитープを含むのに対し、広汎性脳炎型では回復期・慢性期に陽性化する症例が多い。以上より、限局性脳炎型では感染等により産生された抗体が GluR<sub>ε</sub>2 分子とも反応する特性を有し、抗 GluR<sub>ε</sub>2 抗体として血清中に検出され、血液脳関門の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、脳炎症状の一部に関与しているかもしれないと考えた (図 1-A)。

2007 年日本神経学会において我々は、急性脳炎・脳症 369 症例から腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE) 91 例について抗 GluR<sub>ε</sub>

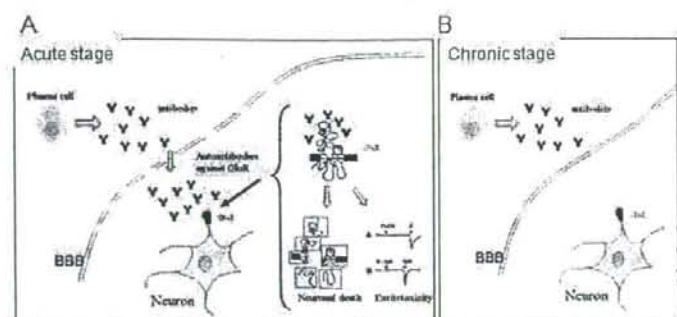


図 1. 抗 GluR<sub>2</sub> 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の病態仮説

急性期 (A) には血液脳関門の破綻などにより抗 N 末 -GluR<sub>2</sub> 抗体が中枢神経系内に進入し、GluR<sub>2</sub> 分子の細胞表面ドメインに何らかの作用を及ぼし、脳炎症状に関与する。慢性期 (B) になると血液脳関門が回復し、中枢神経系内の抗 N 末 -GluR<sub>2</sub> 抗体は減少する。抗 N 末 -GluR<sub>2</sub> 抗体の作用機序、脳炎での血液脳関門の病態など、今後の更なる研究が必要である。

2 抗体を検討した。NHAE では血清中抗 GluR<sub>2</sub> 抗体 (IgG または IgM) は急性期から慢性期にかけて約 60% の症例に見られ、髄液中抗 GluR<sub>2</sub> 抗体は急性期に約 50%、回復期に約 40%、慢性期に約 30% と次第に陽性率が低下した。髄液中の抗 GluR<sub>2</sub> 抗体は急性期でもかなり早い時期に出現していた。よって我々は、血液中にできた抗 GluR<sub>2</sub> 抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態仮説を考えている (図 1-AB)。

今回我々は、NHAE における抗 GluR<sub>2</sub> 抗体の役割を検討する目的で、抗 GluR<sub>2</sub> 抗体陽性 NHAE と抗 GluR<sub>2</sub> 抗体陰性 NHAE の臨床症状・検査所見の比較検討を行った。

### 【対象】

2006 年 7 月までに、倫理委員会承認の方法により同意書とともに抗 GluR<sub>2</sub> 抗体測定目的で検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連 369 症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルス PCR 陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった 15 歳以上の NHAE91 例のうち、急性期に抗 GluR<sub>2</sub> 抗体を測定できた 69 例について検討した。辺縁系症状は、2007 年日本神経学会の発表と同じく、①精神症状 (行動異常、思考減退、興奮状態、幻聴、幻臭、精神運動興奮状態、統合失調症状、せん妄、

性欲亢進、など) ②記憶障害、③見当識障害、④感情障害とし、①-④ のいずれかの症状を、意識障害の軽い神経症状初期に示した症例を辺縁系症状ありとした。急性期・回復期における血清または髄液抗 GluR<sub>2</sub> 抗体陽性群が 53 例、血清および髄液抗 GluR<sub>2</sub> 抗体陰性群が 16 例である。

### 【方法】

抗 GluR<sub>2</sub> 抗体の測定：我々は、テトラサイクリンにより目的遺伝子の発現を調節できる Tet-system を用いて GluR<sub>2</sub> および GluR<sub>2</sub> の stable expression cells を樹立し、GluR に対する自己抗体の高感度測定を可能にし<sup>10-12)</sup>、大腸菌発現系を用いて抗 GluR<sub>2</sub> 自己抗体のエピトープ解析システムを確立し、検討を行った。

臨床症状の解析：抗 GluR<sub>2</sub> 抗体測定依頼医からの情報に基づき、Fisher's exact probability test、Mann-Whitney's U test 等を用い、統計的に検討した。

急性期は神経症状出現日 (0 病日) ~ 20 病日、回復期は 21-60 病日、慢性期は 61 病日以降と、便宜上定義した。

### 【結果】

陽性群は男性 19 例・女性 34 例で、陰性群は男性 9 例・女性 7 例で、陽性群はやや女性が多い傾向があるが有意差はなかった (Fisher's exact

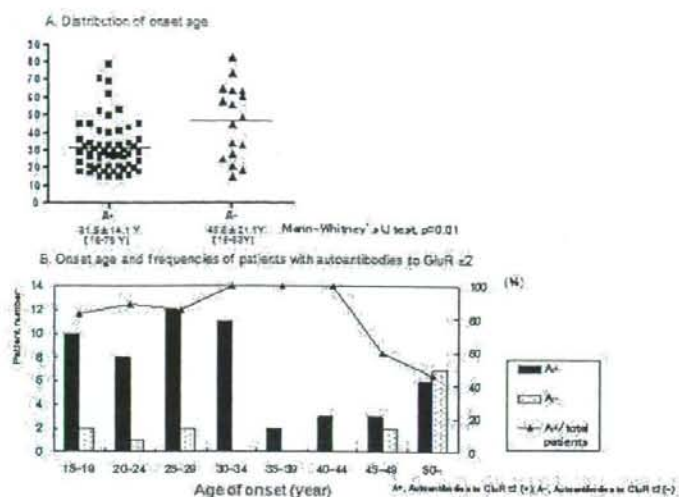


図2

非ヘルペス性急性性辺縁系脳炎 (NHAE) における抗 GluR2 抗体陽性群と陰性群の発病年齢の比較。

A. Distribution of onset age, 発病年齢分布, B. Onset age and frequencies of patients with autoantibodies to GluR2, 発病年齢別に見た抗 GluR2 抗体陽性者数と陰性者数。

A+, 抗 GluR2 抗体陽性症例; A-, 抗 GluR2 抗体陰性症例

probability test,  $p=0.12$ ). 発病年齢は陽性群  $31.5 \pm 14.1$  歳、陰性群  $45.6 \pm 21.1$  歳と陽性群が有意に若年で (Mann-Whitney's U test,  $p=0.01$ )、陽性群の 74.5% は 15-34 歳である (図 2)。発病年齢別に抗 GluR2 抗体陽性患者の割合を見ると、15-44 歳で 80% 以上と高値であったが、50 歳以上では 50% 未満となった。発熱・先行感染症は陽性群で 66.0%、陰性群で 56.3% に認め、有意差はなかった (図 3-A)。

先行する感染症等から NHAE としての神経症状出現までの日数は、陽性群  $6.1 \pm 4.7$  日、陰性群  $8.4 \pm 8.1$  日と陽性群で短い傾向が見られたが有意差はなかった (図 3-B)。NHAE としての初発神経症状は、陽性群では言動の異常が最も多かった。具体的には、意味不明な言葉を発したり、幼児言葉になったり、支離滅裂な会話になったり、独語が出たり、易怒性を示したり、不穏な行動、パニック様の行動、深夜徘徊、奇声などが観察されている (図 3-C)。初発神経症状としてのけいれんは陽性群より陰性群に有意に多いことが分かった (図 3-D)。

神経症状出現後の急性期の症状としてのけいれんなどの発作は、陽性群 71.2%、陰性群 87.5% に見られ、有意差はないが、陽性群では神経症状出現後  $4.1 \pm 5.9$  日、陰性群では  $1.6 \pm 4.8$  日で発作が出現し、陽性群で遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test,  $p=0.007$ )。急性期の症状としてのけいれん重積は、陽性群 70.6%、陰性群 87.5% に見られ、陽性群では神経症状出現後  $5.3 \pm 5.2$  日、陰性群では  $0.3 \pm 0.5$  日で出現し、陽性群で

遅いことが分かった (Mann-Whitney's U test,  $p=0.005$ )。

髄液検査では、髄液細胞数が陽性群では陰性群より有意に多いが (Mann-Whitney's U test,  $p=0.02$ )、髄液蛋白・IgG には有意差がなかった。

MRI 画像検査の DWI では、陽性群 35.3%、陰性群 63.6% に所見が見られ、FLAIR では陽性群 43.9%、陰性群 64.3% に所見が見られたが、有意差はなかった。

ADL 予後は Barthel score で、てんかん発作、精神症状、知的障害、記憶障害、運動障害についての予後は表 1 に示すスコアで、陽性群と陰性群で比較検討した。陽性群の Barthel score は  $17.8 \pm 4.8/20$  で、てんかん発作評価は  $3.2 \pm 1.2/4$ 、精神症状評価は  $1.6 \pm 0.7/2$ 、知的障害評価は  $4.0 \pm 1.6/5$ 、記憶障害評価は  $1.1 \pm 0.8/2$ 、運動障害評価は  $2.5 \pm 0.9/3$  であった。すなわち、ADL や運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は、自己抗体の有無とは無関係に軽い、記憶の面での障害が強いことが分かった。てんかん発作・記憶障害については陽性群でスコアが低く、障害が強い傾向を示したが、両群で有意差はなかった。

急性期入院期間 (日数) は陽性群 ( $82.4 \pm 74.1$  日) と陰性群 ( $102.8 \pm 90.2$  日) で有意差はなかった (Mann-Whitney's U test,  $p=0.60$ )。死亡率は、陽性群 (7.5%) と陰性群 (12.5%) で有意差はなかった (Mann-Whitney's U test,  $p=0.45$ )。

抗 GluR2 抗体のエピトープ解析は髄液中の抗 GluR2 抗体陽性の 4 例で行い、4 例とも髄液で N

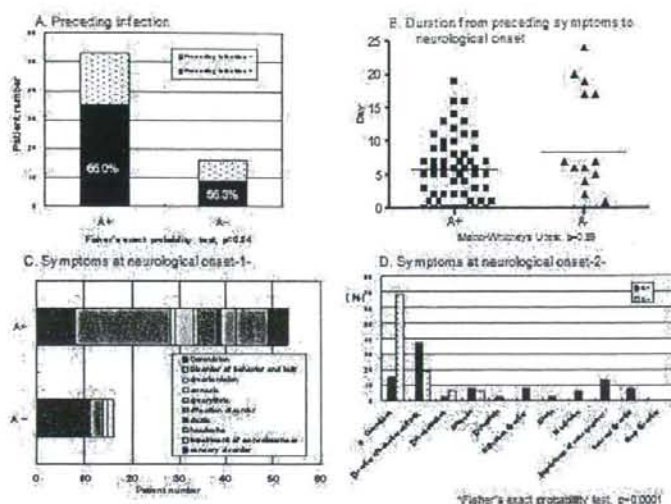


図3. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) における抗 GluRε2 抗体陽性群と陰性群の症状の比較。

A. Preceding infection、発熱・先行感染症の頻度、B. Duration from preceding symptoms to neurological onset、先行症状から神経症状出現までの日数、C. Symptoms at neurological onset-1、陽性群と陰性群の初発神経症状の比較、D. Symptoms at neurological onset-2、各初発症状の頻度。

A+, 抗 GluRε2 抗体陽性例; A-, 抗 GluRε2 抗体陰性例

末エピソードを認めた。この4例は昨年本学会で報告した限局性脳炎型の症例と同一である<sup>8, 9)</sup>。

### 【考察】

NHAE における抗 GluRε2 抗体の病態における役割を検討する目的で、抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE (53 例) と抗 GluRε2 抗体陰性 NHAE (16 例) の臨床症状・検査所見の比較検討を行った。

抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE は 15 - 34 歳の若年成人が 75% を占め、若年成人 NHAE の 80% 以上が抗 GluRε2 抗体陽性で、抗 GluRε2 抗体は若年成人 NHAE の主たる原因となっている可能性があることが分かった。これまでの脳炎・脳症における自己抗体としては、抗 GluR 抗体以外では、辺縁系脳炎での抗 VGKC 抗体陽性症例<sup>14, 15)</sup>、橋本脳症での抗 NAE 抗体陽性症例<sup>16)</sup>、傍腫瘍性辺縁系脳炎での抗 Hu 抗体陽性例<sup>17, 18)</sup> などが報告されている。抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の発病年齢は 34 - 65 歳 (平均 50.4 歳)<sup>19)</sup>、抗 NAE 抗体陽性橋本脳症は 23 - 83 歳 (平均 59 歳)<sup>20)</sup>、抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は 28 - 70 歳 (平均 61.5 歳)<sup>18)</sup>、抗 Ta 抗体陽性傍腫瘍性辺縁系脳炎は 22-45 歳 (平均 34 歳)<sup>18)</sup> と、自己抗体ごとに好

発年齢が異なり、自己免疫介在性 NHAE に関する自己抗体には年齢依存性の特徴があると思われる。今後抗 GluRε2 抗体がなぜ若年成人でできやすいのか検討する必要がある。

抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE の典型的臨床経過は、感染などの先行症状から 6.1 日後に言動の異常で発病することが多く、その後 4.1 日でけいれんなどの発作が出現し、5.7 日でけいれん重積に陥っていくことが分かった (図 4)。一方抗 GluRε2 抗体陰性 NHAE は先行症状から 8.4 日でけいれんなどの発作・けいれん重積で発病することが多いことが分かった。今後抗 GluRε2 抗体がどのような機序で言動の異常を起こしうるのか検討する必要がある。

検査所見では、抗 GluRε2 抗体陽性 NHAE は髄液細胞増多が強く、MRI における画像所見は DWI (35.3%)、FLAIR (43.9%) とともに抗 GluRε2 抗体陰性 NHAE より出現頻度が少ない特徴があるが、抗 GluRε2 抗体の髄液細胞数・画像所見への影響等を今後基礎的に検討する必要がある。

陽性群陰性群ともに、ADL や運動機能、てんかん・精神症状・知的な面での障害は著しくないが、記憶の面での障害が強いことが分かった。よって、限局性脳炎として検討した際と同様に<sup>8)</sup>、抗 GluRε2 抗

表 1. 後遺症の評価基準

後遺症	各スコアと状態						
てんかん発作	0 日単位：毎日発作がある	1 週単位：週に数回発作がある	2 月単位：月に数回発作がある	3 年単位：年に数回発作がある（数年に一回も含める）	4 発作はない		
精神症状	0 精神症状のため日常生活が自立困難	1 精神症状はあるが日常生活は自立可能	2 精神症状はない				
知的障害	0 最重度 (IQ/DQ < 19)	1 重度 (IQ/DQ = 20-34)	2 中等度 (IQ/DQ = 35-49)	3 軽度 (IQ/DQ = 50-69)	4 境界 (IQ/DQ = 70-79)	5 正常 (IQ/DQ ≥ 80)	
記憶障害	0 記憶障害のため日常生活が自立困難	1 記憶障害はあるが日常生活は自立可能	2 記憶障害はない				
運動障害	0 四肢麻痺	1 障害があるが自力移動可能（はいはい・伝い歩きなど）	2 支えなく歩行できるが走れない	3 運動障害はない			

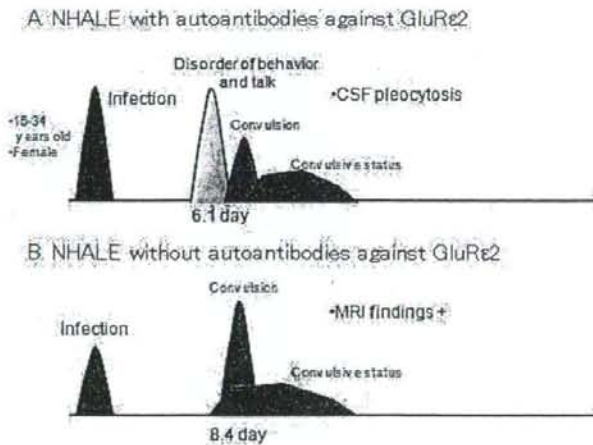


図 4. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における抗 GluR2 抗体陽性群と陰性群の臨床経過のまとめ

A. NHALE with autoantibodies against GluR2、陽性群の経過、B. NHALE without autoantibodies against GluR2、陰性群の経過。

体は NHALE の発病に関与するが、予後には大きな影響を与えないように思われる。

我々は、成人 NHALE の髄液中の抗 GluR2 抗体は、4 例中 4 例が N 末エピトープを含むことを明らかにした。よって、成人 NHALE では感染等により産生された抗 GluR2 抗体が血液脳関門の透過性亢進などにより中枢神経系に至り、中枢神経系で GluR2 分子の細胞外ドメイン (N 末) と反応する特性を有し、脳炎症状の一部に関与していると考えている (図 1-A)。LPS やエビネフリンで BBB の透過性を高め、抗 GluR2 抗体 (抗 ds-DNA 抗体) が血液脳関門を通過すると海馬や扁桃核で抗体がニューロンなどに沈着し、記憶や情動に影響を与えたとする研究がある<sup>8, 9, 21, 22</sup>。さらに海馬扁桃

核は血液脳関門が脆弱であるとする考えがあり、何らかの理由で血液中にできた抗 N 末-GluR2 抗体が感染症時や高血圧時に血液脳関門を通過し、海馬扁桃核などの辺縁系を傷害し、辺縁系症状を起こす可能性が想定できる。

最近、卵巣奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎症例 12 例で、血清・髄液中に NR1+NR2B (NR2A) の複合体と反応する抗体が存在することが報告された (paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis)<sup>23</sup>。NMDA 型受容体は異種の NMDA 型 GluR サブユニットが 4 つ会合した (ヘテロ 4 量体) 構造の陽イオンチャネルで (表 2, 図 5)、GluR1 (NR1) に GluR1-4 (NR2A-2D)、GluRc1-2 (NR3A,3B) が会合している。我々の測定してい



表 2. グルタミン酸受容体の多様性と機能

Subfamilies	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動§	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA GluR $\alpha$	$\alpha 1$ - $\alpha 4$	GluR1- GluR4					
Kainate GluR $\beta$ GluR $\gamma$	$\beta 1$ - $\beta 3$ $\gamma 1$ , $\gamma 2$	GluR5-GluR7 KA1, KA2					
NMDA							
	$\epsilon 1$	NR2A	○	○			びまん性
	$\epsilon 2$	NR2B	○		○		前脳
	$\epsilon 3$	NR2C					小脳顆粒細胞
	$\epsilon 4$	NR2D				○	視床、脳幹
	$\zeta 1$	NR1					びまん性
	$\chi 1$	NR3A					
GluR $\delta$	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳プルキンエ細胞

\* LTP † Morris water maze ‡ Brainstem trigeminal complex § Open field test

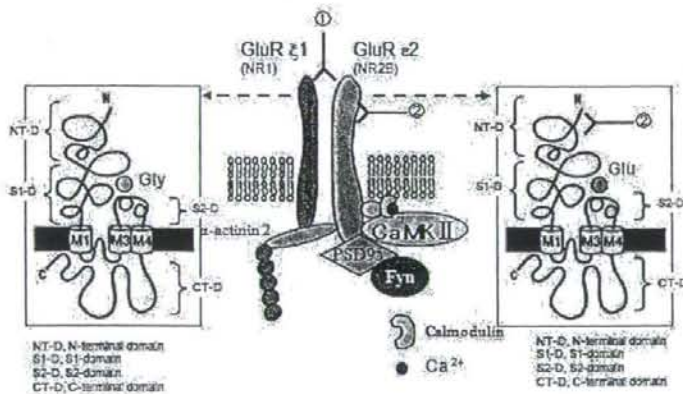


図 5. NMDA type-GluR channels の構造

GluR の NMDA 型受容体は異種の NMDA 型 GluR サブユニットが 4 つ会合した (ヘテロ 4 量体) 構造の陽イオンチャネルで、GluR $\zeta$ 1 (NR1) に GluR $\epsilon$ 1-4 (NR2A-2D)、GluR $\chi$ 1-2 (NR3A,3B) が会合している。我々の測定している抗 N 末-GluR $\epsilon$ 2 抗体は GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) の細胞表面側ドメインを認識する抗体であるのに対し (図 5-②) で示す抗体)、Dalmau らの抗体は GluR $\epsilon$ 2 (NR2B) 単独の細胞表面側ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B (一部は NR1+NR2A) の複合体の細胞表面側を認識しているとされている (図 5-①) で示す抗体)。

参考文献: Inactivation of NR1 by Ca-CaM: Cell, 84: 745-755, 1996, Neuron, 21: 443-453, 1998. Interaction with NMDA-R locks CaMK II: Nature 411: 801, 2001. Ca influx by anti-calreticulin antibodies: Neuroscience Research 36: 385-290, 2000.

る抗N末-GluR<sub>ε</sub>2抗体はGluR<sub>ε</sub>2 (NR2B) の細胞外ドメインを認識する抗体であるのに対し (図5-②で示す抗体)、paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis における Dalmau らの抗体はGluR<sub>ε</sub>2 (NR2B) 単独の細胞外ドメインを認識するのではなく、NR1+NR2B (一部はNR1+NR2A) の複合体の細胞外構造を認識しているとされている (図5-①で示す抗体)。

我々がスクリーニングに使っている全長GluR<sub>ε</sub>2分子を抗原とした抗GluR<sub>ε</sub>2抗体測定は、抗原が幅広いため、N末からC末まで様々なエピトープの抗体を捉えることができる。そのため、抗N末-GluR<sub>ε</sub>2抗体が急性期髄液に出現するNHALEのみならず、抗C末-GluR<sub>ε</sub>2抗体が主体の急性

期Rasmussen症候群、慢性期小児広汎性脳炎、SSPEなどでも陽性となる (図6)。すなわち抗GluR<sub>ε</sub>2抗体の関与する疾患を幅広く検出できる、感度の高い検査といえる。一方、抗N末-GluR<sub>ε</sub>2抗体はおそらくDalmauらの抗体と同じ意義を持つと考えているが、NHALEに特異性が高い抗体かもしれない。今後さらに多数例で検討する必要がある。またRasmussen症候群では進行すると、epitope spreadingにより抗N末-GluR<sub>ε</sub>2抗体が出現することがあり<sup>11)</sup>、髄液中の抗GluR<sub>ε</sub>2抗体、抗N末-GluR<sub>ε</sub>2抗体の意義を判断する際には、検体採取時の患者さんの病期を考慮した上で、評価する必要があると考えている。

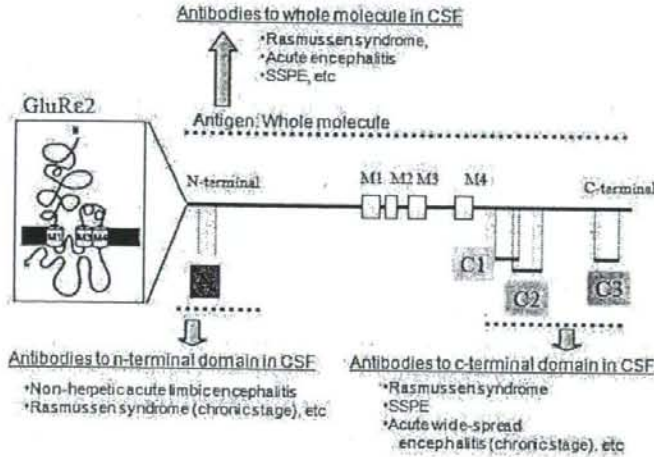


図6. GluR<sub>ε</sub>2分子の構造とその抗体・エピトープ。

抗GluR<sub>ε</sub>2抗体はGluR<sub>ε</sub>2分子全長を抗原として、イムノブロットで検出しているため、異なるエピトープの抗体を幅広く検出できるメリットがある。抗N末-GluR<sub>ε</sub>2抗体 (N末エピトープ) はGluR<sub>ε</sub>2 (NR2B) の細胞表面側ドメインを抗原としてイムノブロットで検出している。抗C末-GluR<sub>ε</sub>2抗体 (C末エピトープ) はGluR<sub>ε</sub>2 (NR2B) の細胞内ドメインの3箇所を抗原としてイムノブロットで検出している。方法は文献10-12)を参照されたい。疾患・病期による特徴が抗GluR<sub>ε</sub>2抗体のエピトープに認められる。

## 【謝辞】

貴重な検体をお送りいただいた全国の患者さん、担当医の先生方に深謝申し上げます。また、このシンポジウムに推薦いただきました、葛原先生、粟屋先生、庄司先生に厚く御礼申し上げます。

## 文献

- 1) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. Intern Med. 39(11): 894-900, 2000.

- 2) 高橋幸利, 小児期中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗 GluR $\epsilon$ 2 自己抗体の存在, 日本小児科学会誌, 106: 1402-1411, 2002.
- 3) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実, 他, 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 12 公-2 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, 93-99, 2003.
- 4) 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹, 森寿, 三品昌美, 他, 急性脳炎における GluR $\epsilon$ 2 自己抗体の検討, 平成 15 年度~平成 16 年度文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 C2) 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究 (研究課題番号 15591151) 研究成果報告書, pp20-32, 2005 年 3 月発行.
- 5) 高橋幸利, 西村成子, 高木佐知子, 田中正樹, 藤原建樹, 森寿, 三品昌美, 小児の急性脳炎における GluR $\epsilon$ 2 自己抗体と予後の関連, 平成 15 年度~平成 16 年度文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究 C2) 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法の研究 (研究課題番号 15591151) 研究成果報告書, pp33-42, 2005 年 3 月発行.
- 6) Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 1: 291-302, 2006.
- 7) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 大谷英之, 四家達彦, 二階堂弘輝, 小田望, 江川潔, てんかんの研究と治療: 最近の話題, てんかんと自己免疫, 最新精神医学, 11: 349-354, 2006.
- 8) 高橋幸利, 抗グルタミン酸受容体  $\epsilon$ 2 抗体と辺縁系脳炎, *Neuroinfection*, 12: 39-44, 2007.
- 9) 高橋幸利, 山崎悦子, 2. 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症, *医学の歩み*, 223 (4): 271-275, 2007.
- 10) Takahashi Y, Sakaguchi N, Kondo N, Mori H, Mishina M. Early diagnosis and treatment in intractable epileptic patients with auto-antibodies against glutamate receptor. *Ann Rep Jpn Epi Res Found*, 11: 45-52, 1999.
- 11) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61(7): 891-896, 2003.
- 12) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al., Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR $\epsilon$ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia*. 46 Suppl 5: 152-158, 2005.
- 13) 高橋幸利, 久保田裕子, 大谷英之, 山崎悦子, 池田浩子, 難治てんかん: West 症候群, 乳児重症ミオクロニーてんかん, 脳炎後てんかん, 阿部康二編集, 「神経難病のすべて」, 新興医学出版社, p131-139. 2007 年 6 月 1 日発行.
- 14) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al., Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis, *Brain* 127: 701-712, 2004.
- 15) 有村公良, 渡辺修, 長堂竜雄, NHLE 再考 - 抗 VGKC 抗体, *Neuroinfection*, 11; 9, 2006.
- 16) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunology* 162: 130-136, 2005.
- 17) Tanaka M and Tanaka K, In Progress In Encephalitis Research Nova Publishers Editors: Ryan A. Ebert, in press.
- 18) Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al., Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, 123: 1481 - 1494, 2000.
- 19) 米田誠, 橋本脳症と抗 NAE 抗体, *医学の歩み*, 223: 277-280, 2007.
- 20) 渡邊修, 有村公良, 抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎, *医学の歩み*, 223: 281-285, 2007.
- 21) Kowal C, DeGiorgio LA, Lee J Y, et al., Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment, *PNAS*, 103: 19854-19859, 2006.
- 22) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Bruce T. Volpe, Immunity and behavior: antibodies alter emotion, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(3): 678-683; 2006.
- 23) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma, *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.

特集 神経疾患と自己抗体

## 抗GluR抗体と脳炎\*

● 高橋幸利\*\* / 向田壮一\*\* / 池上真理子\*\* / 高橋宏佳\*\* / 美根 潤\*\*

**Key Words** : autoantibodies, GluR $\epsilon$ 2(NMDAR2B), encephalitis, ovarian teratoma

### グルタミン酸受容体

グルタミン酸受容体(GluR)は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオンチャネル型と代謝型が存在する<sup>1)2)</sup>。イオンチャネル型GluRはグルタミン酸が結合すると立体構造が変化し、陽イオンを選択的に通過させる陽イオンチャネルを形成している。イオンチャネル型GluRは薬理的にNMDA型・non NMDA型(AMPA型・

カイニン酸型=KA型)に分類され、NMDA型ではNa<sup>+</sup>やCa<sup>2+</sup>の流入・K<sup>+</sup>の流出が起こり、non NMDA型ではNa<sup>+</sup>の流入・K<sup>+</sup>の流出が起こる。イオンチャネル型GluRには18種類のサブユニットがあり、分子多様性が存在し、中枢神経系の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている重要な分子である。その機能は多岐にわたり、生理的には神経回路形成、シナプス可塑性、記憶・学習、神経細胞死などに関与している(表1)。さらに中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与していて、てんかんでは種々のてんかん原性獲得機構に関与していると考えられている<sup>3)</sup>。

表1 イオンチャネル型グルタミン酸受容体(GluR)の多様性とNMDA型GluRの機能

サブファミリー	サブユニット		シナプス可塑性*	記憶学習†	神経パターン形成‡	自発運動§	発現部位
	マウス	ラット					
AMPA型	GluR $\alpha$	$\alpha$ 1- $\alpha$ 4	GluR1-GluR4				
カイニン酸型	GluR $\beta$	$\beta$ 1- $\beta$ 3	GluR5-GluR7				
	GluR $\gamma$	$\gamma$ 1, $\gamma$ 2	KA1, KA2				
NMDA型	GluR $\epsilon$	$\epsilon$ 1	NMDAR2A	○	○		びまん性前脳
		$\epsilon$ 2	NMDAR2B	○		○	小脳顆粒細胞
		$\epsilon$ 3	NMDAR2C				視床, 脳幹
	GluR $\zeta$	$\zeta$ 1	NMDAR1				びまん性
	GluR $\chi$	$\chi$ 1	NMDAR3A				
		$\chi$ 2	NMDAR3B				
GluR $\delta$	$\delta$ 1	$\delta$ 1					内耳有毛細胞
	$\delta$ 2	$\delta$ 2					小脳Purkinje細胞

\* LTP, † Morris water maze, ‡ Brainstem trigeminal complex, § Open field test.

\* Autoantibodies against GluR and encephalitis.

\*\* Yukitoshi TAKAHASHI, M.D., Souichi MUKAIDA, M.D., Mariko IKEGAMI, M.D., Hiroka TAKAHASHI, M.D. & Jun MINE, M.D.: 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886〕; National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka 420-8688, Japan.

<sup>1)</sup> 兼 岐阜大学医学部小児病態学〔〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1〕