

## 非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の髄液中における新規抗神経抗体の同定

分担研究者 犬塚 貴

岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野教授

### 研究要旨

ラット大脳ホモジネートをサンプルとして二次元免疫プロット法により非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の血清・髄液中に存在する抗神経抗体を検出し、LC-MS/MSシステムを用いてその認識抗原蛋白の同定を試みた。患者は血清・髄液中の抗GluR $\epsilon$  2抗体が陽性であったが、その他の辺縁系脳炎に関連する既知の自己抗体は全て陰性であった。解析の結果、急性期の髄液中より合計6つの抗体反応スポットを検出した。この中、5つのスポットに関しては急性期の髄液だけで反応があり急性期血清および緩解期の髄液では反応が確認されず、病態との関連性が示唆された。

### A. 研究目的

非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の髄液中より新規に抗神経抗体を検出し、その認識抗原蛋白を同定することにより病態の解明を目指す

（倫理面への配慮）

サンプルとして使用したラット脳に関しては、岐阜大学大学院医学系研究科動物実験委員会の承認を得た上で施行した。

### B. 研究方法

非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断した45歳女性患者の急性期・緩解期の髄液（ $\times 200$ ）と急性期の血清（ $\times 1500$ ）を用い、二次元免疫プロット法により抗神経抗体を検出した。ラット大脳ホモジネートより作製した膜蛋白および細胞内可溶性蛋白画分を抗原として用い、一次元目等電点電気泳動用のゲルに18cm、Ph3-10NLのプレキャストゲルを使用した。同時に2枚のゲルで展開し、1枚をSypro Rubyで染色し他方の免疫プロットスポットとマッチングを行った。一致したスポットについてゲル内トリプシン消化を行いnanoscale capillary liquid chromatography (LC) systemおよびtandem mass spectrometerを組み合わせた高感度の質量分析システムによりペプチドのアミノ酸配列を解析した。さらにそこから得られた結果を、データベース検索により抗神経抗体の認識抗原蛋白の同定を試みた。

### C. 研究結果

- 1, ステロイド治療が奏功した非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の急性期の髄液中より合計6つの抗体反応スポットを検出した。
- 2, この中、分子量約65~70kD, pH 6.0~6.5に位置する5つのスポットに関しては急性期の髄液だけで反応がみられ急性期の血清および緩解期の髄液では反応が確認されなかった。

### D. 考察

急性期の髄液中にのみ確認された5つの抗神経抗体反応スポットは病態との関連性が高い可能性が示唆された。現在、その認識抗

原蛋白につき解析中である。

E. 結論

二次元免疫ブロット法およびLC-MS/MSシステムを用い非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の血清・髄液中に存在する抗神経抗体を検出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1、論文発表

- 櫻井岳郎, 田中優司, 香村彰宏, 林 祐一, 木村暁夫, 保住 功, 米田 誠, 犬塚 貴: Creutzfeldt-Jakob病と類似の臨床経過

を示したBasedow病と伴った橋本脳症の1例 BRAIN and NERVE  
2008;60:559-565.

2、学会発表

- 第49回日本神経学会総会(2008年5月16日、横浜) CNS ループス患者におけるプロテオミクス解析を用いた自己抗体認識抗原の同定; 木村暁夫、櫻井岳郎、山田 恵、林 祐一、田中優司、保住 功、犬塚 貴

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡崎敏郎、 熊本俊秀	重症筋無力症、(myasthenia gravis)	林正健二、 山内豊明	ナーシング・グラフィカEX② 疾病と治療	メディカ出版	大阪	2008	299-301
亀井 聡	慢性および再発性髄膜炎.	福井次矢、 黒川 清	ハリソン内科学 (原著第17版) vol. 2 (日本語版)	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2009	印刷中
熊本俊秀	先天性ミオパチー	荒木淑郎	最新神経病学	金芳堂	京都	2008	522-536
熊本俊秀	パーキンソン病、 (Parkinson's diseases)	林正健二、 山内豊明	ナーシング・グラフィカEX② 疾病と治療	メディカ出版	大阪	2008	294-298
原元彦、 亀井聡	細菌性髄膜炎の最新の抗菌薬の選択は、	岡本幸一、 棚橋紀夫、 水澤英洋	EBM 神経疾患の治療 2009-2010	中外医学社	東京	2009	印刷中
高橋幸利	ADHDとの鑑別を要した身体疾患の症例、症例3	AD/HDの診断・治療指針に関する研究会、齋藤万比古、渡部京太	注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第3版	じほう	東京	2008	97-115
高橋幸利	抗てんかん薬	伊藤澄信	頻用薬・常用薬上手に使っていますか？ 日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント	日本医事新報社	東京	2009	39-42
高橋幸利、 向田壮一、 池上真理子	病気と薬パーフェクトブック2009てんかん		薬局				印刷中
高橋幸利、 山崎悦子	脳炎に伴うけいれん	兼本浩祐、 山内俊雄	精神科リュミエール				印刷中
三木健司、 亀井 聡	細菌性髄膜炎.	鈴木則宏	神経疾患・診療ガイドライン-最新の診療指針-	総合医学社	東京	2009	印刷中
市山高志	小児の細菌性髄膜炎	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の診療指針 2008年版-私はこう治療している	医学書院	東京	2008	1042-1043
市山高志、 鮎川浩志	急性喉頭蓋炎	日経メディカル	小児診療のピットフォール	日経メディカル	東京	2008	21-22
庄司紘史	神経系感染症の特徴と届出義務・他.	貫和敏博・ 他編	新臨床内科学第9版	医学書院	東京	2009	1119-1126

田中優司、 犬塚 貴	多発性硬化症の鑑別診断	吉良潤一	多発性硬化症の診断と治療	新興医学出版	東京	2008	93-99
田中恵子	多発性硬化症	池田宇一、 大越教夫、 横田千津子	病氣と薬 パ ーフェクト薬 BOOK 2008 薬 局 増刊号	南山堂	東京	2008	802-804
田中恵子	多発性硬化症の髄液検査	吉良潤一	多発性硬化症の診断と治療	新興医学出版社	東京	2008	58-65
田中恵子	悪性腫瘍に伴う神経・筋障害	監修： 高久史磨、 尾形悦郎、 黒川 清、 矢崎義雄	新臨床内科学第9版	医学書院	東京	2008	1286-1288
迫祐介、 熊本俊秀	てんかん(epilepsy)	林正健二、 山内豊明	ナーシング・グラフィカEX② 疾病と治療	メディカ出版	大阪	2008	306-309
木村成志、 熊本俊秀	アルツハイマー病 (Alzheimer's disease)	林正健二、 山内豊明	ナーシング・グラフィカEX② 疾病と治療	メディカ出版	大阪	2008	302-305

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Amemiya S, Hamamoto M, Kumagai T, Ueda M, Katayama Y, Tanaka K	Neuromyelitis optica preceded by brain demyelinating episode	J Neuroimaging		On line	2008
Asada K, Ichiyama T, Okuda Y, Okino F, Hashimoto K, Nishikawa M, Furukawa S	Cytokine levels in sputum of patients with tracheostomy and profound multiple disabilities	Cytokine	42	71-76	2008
Chitose SI, Umeno H, Hamakawa S, Nakashima T, Shoji H	Unilateral associated laryngeal paralysis due to varicella-zoster virus; virus antibody testing and videofluoroscopic findings.	J Laryngol Otol	122	170-176	2008
Egawa Kiyoshi, Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Hideki Kubota, Yushi Inoue, Takeki Fujiwara, Osamu Onodera	Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Juvenile Type Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy	Epilepsia	49	2041- 2049	2008
Fujita Y, Mizuno Y, Takatama M, Okamoto K	Anterior horn cells with abnormal TDP-43 immunoreactivities show fragmentation of the Golgi apparatus in ALS	J Neurol Sci	269	30-34	2008
Fukano R, Matsubara T, Inoue T, Gondo T, Ichiyama T, Furukawa S.	Time lag between the increase of IL-6 with fever and NF- $\kappa$ B activation in the peripheral blood in inflammatory myofibroblastic tumor	Cytokine	44	293-297	2008

Fukaya Kiyoshi, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Yukitoshi Takahashi, Mituya Uchida	DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS	Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice			in press
Hashimoto Y, Muramatsu K, Uemura T, Harada R, Sato T, Okamoto K, Harada A	Neuron-specific and inducible recombination by Cre recombinase in the mouse	Neuroreport	19	621-624	2008
Hayashi Y., Kimura A., Kato S., Koumura A., Sakurai T., Tanaka Y., Hozumi I., Sunden Y., Orba Y., Sawa H., Takahashi H., Inuzuka T	Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4+ T-lymphocytopenia in a patient with Sjogren syndrome.	J Neurol Sci	268	195-198	2008
Hiroshi Shoji	Can we predict a prolonged course and intractable cases of herpes simplex encephalitis?	Intern Med			in press
Honda R, Ichiyama T, Sunagawa S, Maeba S, Hasegawa K, Furukawa S	Inhaled corticosteroid therapy reduces cytokine levels in sputum from very preterm infants with chronic lung disease.	Acta Paediatr	98	118-122	2009
Hosokawa T, Nakajima H, Ikemoto T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Takahashi T	Predictors of clinical response to interferon $\beta$ 1b therapy in patients with multiple sclerosis.	Neurology Asia	13	223-224	2008
Ichiyama T, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsushige T, Hirano R, Furukawa S	Cysteinyl leukotrienes induce macrophage inflammatory protein-1 in human monocytes/macrophages	Int Arch Allergy Immunol	148	147-153	2008
Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, Suarkia D, Takasu T, Miki K, Furukawa S	Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis	J Infect	56	376-380	2008
Ichiyama Takashi, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Tatsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa	Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis	Cytokine	44	149-153	2008
Ii Y, Shindo A, Sasaki R, Naito Y, Tanaka K, Kuzuhara S	Reversible stenosis of large cerebral arteries in a patient with combined Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder	Rheumatol Int.	28	1277-1280	2008
Ikeda M, Hiragaya Y, Kawarabayashi T, Sasaki A, Yamada S, Matsubara E, Murakami T, Tanaka Y, Kurata T, Wuhua X, Ueda K, Kuribara H, Ikarashi Y, Nakazato Y, Okamoto K, Abe K, Shoji M	Motor impairment and aberrant production of neurochemicals in human alpha-synuclein A30P+A53T transgenic mice with alpha-synuclein pathology	Brain Res			in press
Inoue R, Hashimoto K, Harai T, Mori H.	NMDA- and $\beta$ -Amyloid <sub>1-42</sub> -Induced Neurotoxicity Is Attenuated in Serine Racemase Knock-Out Mice.	J Neurosci.	28	14486-14491	2008

Ishibashi S, Yamazaki T, Okamoto K	Association of autophagy with cholesterol-accumulated compartments in Niemann-Pick disease type C cells	J.Clin Neurosci			in press
Ishida T, Obata Y, Ohara N, Matsushita H, Uenaka A, Sato S, Uenaka A, Saika T, Miyamura T, Chayama K, Nakamura Y, Wada H, Yamashita T, Morishima T, Morishima T, Old LJ, Nakayama E.	Identification of the HERV-K gag antigen in prostate cancer by SEREX using autologous patient serum and its immunogenicity.	Cancer Immunity	13(8)	15	2008
Ishihara M, Kamei S, Taira N, Morita A, Miki K, Naganuma T, Minami M, Shiota H, Hara M, Mizutani T	Hospital-based study of prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan.	Internal Medicine			in press
Ishihara T, Ozawa T, Igarashi S, Kitsukawa Y, Takagi M, Hirose M, Tokutake T, Tanaka K, Nishizawa M	Atypical Parkinsonism in distal myopathy with rimmed vacuoles	Mov Disord.	23	912-915	2008
Kamei S, Hara M, Serizawa K, Murakami M, Mizutani T, Ishiburo M, Kawahara R, Takagi Y, Ogawa K, Yoshihashi H, Shinbo S, Suzuki Y, Yamaguchi M, Morita A, Takeshita J, Hirayanagi K	Executive dysfunction Using Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Parkinson's disease	Movement Disorders	23(4)	566-573	2008
Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M, Matsui M, Ogawa M, Hisanaga K, Mizutani T, Kuno S	Nationwide Survey of Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis in Japan-Relationship to Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis-	Internal Medicine			in press
Kamei S, Taira N, Ishihara M, Sekizawa T, Morita A, Miki K, Shiota H, Kanno A, Suzuki Y, Mizutani T, Itoyama Y, Morishima T, Hirayanagi K	Prognostic Value of Cerebrospinal Fluid Cytokine Changes in Herpes Simplex Virus Encephalitis.	Cytokine			in press
Kaneko Y, Kaneko Y, Ohnishi H, Tomizawa T, Okajo J, Saito Y, Okuzawa C, Murata Y, Okazawa H, Nojima Y, Okamoto K, Matozaki T	Impaired proliferation and Th1 differentiation of CD4+ T cells of SHPS-1 mutant mice	Kitakanto Medical Journal	58	133-139	2008
Kaniwa Nahoko, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Jun-ichi Sawada, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Masamichi Abe, Hiroko Ikeda, Mariko Kashiwagi, Yixuan Song, Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa	HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Pharmacogenomics	9	1617-1622	2008

Kanzaki M, Mochizuki H, Ogawa G, <u>Tanaka K</u> , Araki M, Motoyoshi K, Hammond-Tooke G, Kumakura K	Clinical Features of Opticospinal Multiple Sclerosis with Anti-Aquaporin 4 Antibody	Eur Neurol.	60	37-42	2008
Kashiwagi Mariko, Michiko Aihara, <u>Yukitoshi Takahashi</u> , Etsuko Yamazaki, Yumiko Yamane, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Zenro Ikezawa	HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients	J Dermatology			in press
Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Suzuki Y., Tanaka Y, Hozumi I, Nakajima H., Ichiyama T., <u>Inuzuka T.</u>	Longitudinal analysis of cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid of patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent encephalomyelitis.	Intern med	47	135-141	2008
Kimura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Takahashi K., Takemura M., Saito K., Seishima M., <u>Inuzuka T</u>	Proteomic analysis of autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patient with white matter hyperintensities on brain MRI	Lupus	17	16-20	2008
Kimura N, <u>Kumamoto T.</u> Hanaoka T, Hasama Y, Nakamura K, Okazaki T	Monofocal large inflammatory demyelinating lesion, mimicking brain glioma.	Clin Neurol Neurosurg.	111 (3)	296-299	2009
Kimura N, <u>Kumamoto T.</u> Hanaoka T, Hazama Y, Nakamura K, Arakawa R	Corticobasal degeneration presenting with progressive conduction aphasia.	J Neurol Sci	269(1-2)	163-168	2008
Kimura N, <u>Kumamoto T.</u> Hanaoka T, Nakamura K, Hazama Y, Arakawa R	Portal-systemic shunt encephalopathy presenting with diffuse cerebral white matter lesion: an autopsy case.	Neuropathology	28(6)	627-632	2008
Kimura N, <u>Kumamoto T.</u> Oniki T, Nomura M, Nakamura K, Abe Y, Hazama Y, Ueyama H	Role of ubiquitin-proteasome proteolysis in muscle fibers destruction in experimental chloroquine-induced myopathy.	Muscle Nerve			in press
Kogure T, Tatsumi T, Kaneko Y, <u>Okamoto K</u>	Rheumatoid arthritis accompanied by Parkinson disease	J Clin Rheumatol	14	192-193	2008
Kubota Masaya, <u>Yukitoshi Takahashi.</u>	Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody	J Child Neurology	23	228-230	2008
Makioka K, Yamazaki T, <u>Okamoto K</u>	Variations in the effects on synthesis of amyloid beta protein in modulated autophagic conditions.	Neurological Res			in Press
Matsuno O, <u>Kumamoto T.</u> Higuchi Y	ADAM8 in allergy.	Inflamm Allergy Drug Targets	7(2)	108-112	2008
Matsushige T, <u>Ichiyama T.</u> Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S	CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in sub acute sclerosing pan encephalitis	J Neuroimmunol	205	155-159	2008
Miya K, Inoue R, Takata Y, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Hongou K, Miyawaki T, <u>Mori H.</u>	Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain.	J Comp Neurol.	510	641-654	2008



Miyamura T, Chayama K, Wada T, Yamaguchi K, Yamashita N, Ishida T, Washio K, Morishita N, Manki A, Oda M, Morishima T.	Two cases of chronic active Epstein-Barr virus infection in which EBV-specific cytotoxic T lymphocyte was induced after allogeneic bone marrow transplantation.	Pediatr Transplantati on	12	588-592	2008
Miyazaki E, Ando M, Fukami T, Nureki S, Eishi Y, Kumamoto T	Minocycline for the treatment of sarcoidosis: is the mechanism of act immunomodulating or antimicrobial effect?	Clin Rheumatol	27(9)	1195-1197	2008
Mizuno Y, Guyon JR, Okamoto K, Kunkel LM	Expression of synemin in the mouse spinal cord	Muscle and Nerve			in press
Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N.	Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy.	The Pediatric Infectious Disease Journal	27(5)	384-389	2008
Nakamura M, I. Yabe, K. Sato, F. Nakano, H. Yaguchi, S. Tsuji, H. Shiraishi, M. Yoneda, K. Tanaka, M. Motomura, H. Sasaki	Transient subacute cerebellar ataxia in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome -after intracranial surgery.	Clin Neurol Neurosurg	110	480-483	2008
Nozaki H, Shimohata T, Kanbayashi T, Sagawa Y, Katada S, Satoh M, Onodera O, Tanaka K, Nishizawa M	A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin (hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic	Sleep Med		On line	2008
Obayashi K, Sato K, Shimazaki R, Ishikawa T, Goto K, Ueyama H, Mori T, Ando Y, Kumamoto T	Salivary chromogranin a: useful and quantitative biochemical marker of affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Intern Med	47 (21)	1875-1879	2008
Okamoto K, Mizuno Y, Fujita	Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis	Neuropathology	28	109-115	2008
Okamoto K, Yamazaki T, Banno H, Sobue G, Yoshida M, Takatama M	Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis	Internal Medicine	47	231-236	2008
Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T.	Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness.	Brain and Development	31	158-162	2009
Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S, Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T	Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging and outcomes.	Pediatric Neurology	38(2)	111-117	2008
Serizawa K, Kamei S, Morita A, Hara M, Mizutani T, Yoshihashi H, Yamaguchi M, Takeshita J, Hirayanagi K	Comparison of quantitative EEGs between Parkinson's disease and age-adjusted normal controls.	Journal of Clinical Neurophysiology	25 (6)	361-366	2008
Shinde A, Shinde A, Nakano S, Sugawara M, Toyoshima I, Ito H, Tanaka K, Kusaka H	Expression of caveolar components in primary desminopathy	Neuromuscul Disord.	18	215-219	2008

Shiraishi M, <u>Ichiyama T</u> , Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S	Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy	J Neuroimmunol	196	147-152	2008
Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, <u>Kamei S</u> , Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K	Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease.	Parkinsonism & Related Disorders Internal Medicine	15	15-19	2008
Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Okuma Y, Hattori N, <u>Kamei S</u> , Yoshii F, Utsumi H, Iwasaki Y, Iijima M, Hirata K	Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease.	Journal of The Neurological Sciences	271 (1-2)	47-52	2008
Taira N, <u>Kamei S</u> , Morita A, Ishihara M, Miki K, Shiota H, Mizutani T	Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis.	Internal Medicine	48	89-94	2009
Takagi M, <u>Tanaka K</u> , Suzuki T, Miki A, Nishizawa M, Abe H	Anti-aquaporin-4 antibodypositive optic neuritis	Acta Ophthalmol.		On line	2008
<u>Takahashi Yukitoshi</u>	Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis	Annals of Neurology	64	110-111	2008
<u>Takahashi Yukitoshi</u> , Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara	Autoantibodies to NMDA-type GluR2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua	Epilepsia			in press
<u>Takahashi Yukitoshi</u> , Jyun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Tateki Fujiwara	A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4 <sup>+</sup> T cells, TNF $\alpha$ , and Granzyme B in CSF	Epilepsia			in press
Takeuchi, T., Ohtsuki, G., Yoshida, T., Fukaya, M., Wainai, T., Yamashita, M., Yamazaki, Y., <u>Mori, H.</u> , Sakimura, K., Kawamoto, S., Watanabe, M., Hirano, T., Mishina, M.	Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphilin.	PLoS ONE		e2297	2008
<u>Tanaka K</u> et al.	Anti-aquaporin 4 antibody test in a large series of Japanese optic-spinal multiple sclerosis and neuromyelitis optica	Neurology Asia	13	203-204	2008
Tani T, <u>Tanaka K</u> , Idezuka J, Masatoyo N	Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes	J Neuroimmunol	196	166-169	2008
Wada-Isoe K, Kusumi M, Kai T, Awaki E, Shimoda M, Yano H, Suzuki K, Nagayasu H, Oota K, Kowa H, <u>Nakashima K</u>	Epidemiological study of acute encephalitis in Tottori Prefecture, Japan.	Eur J Neurol.	15 (10)	1075-1079	2008

Yamashita N, Chayama K, Miyamura T, Wada T, Maruyama H, Washio K, Miyai T, Morishima T.	Longitudinal analysis of Epstein-Barr virus-associated illness.	Pediatrics International	50	388-391	2008
Yokoseki A, Shiga A, Tan-C-F, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O	TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis	Ann Neurol	63	538-542	2008
安部芳武, 迫祐介, 花岡拓哉, 木村成志, 荒川竜樹, 熊本俊秀	大腸癌とその転移にもなう凝固線溶系の異常により脊髄円錐部出血をきたした1例	臨床神経	48(4)	263-266	2008
永井勲久, 川尻真和, 伊賀瀬道也, 高橋幸利, 小原克彦, 三木哲郎	長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例	神経内科	68	282-286	2008
亀井 聡	単純ヘルペス脳炎の治療	Neuroinfection	14(1)		印刷中
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) —全国調査の報告—	Neuroinfection	14(1)		印刷中
亀井 聡	成人細菌性髄膜炎の治療.	日本集中治療医学会雑誌			印刷中
亀井 聡	若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎	神経内科			印刷中
熊本俊秀	筋肉サルコイドーシスの臨床と筋の崩壊機構.	日サ会誌	28	25-31	2008
熊本俊秀	障害部位・病態による臨床病型: 筋の障害.	日内会誌	97	1784-1789	2008
熊本俊秀	糖尿病性筋萎縮症の概念・特徴・治療. 新時代の糖尿病学 (4): 病因・診断・治療研究の進歩	日本臨牀	66 (増刊号9)	441-445	2008
犬塚 貴	抗神経抗体陽性辺縁系脳炎の病態	Clinical Neuroscience	26	506-507	2008
犬塚 貴, 榊田道人, 櫻井岳郎, 吉野 英, 服部直樹	傍腫瘍性神経症候群の診断・病理病態・治療	日内会誌	97	1855-1866	2008
高橋健太郎, 木津りか, 宮田功一, 水野裕介, 柳忠弘, 林美恵, 本間英和, 番場正博, 高橋幸利,	ステロイド反応性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例	小児科	49	2047-2051	2008
高橋幸利	急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-	Neuroinfection	6	85-92	2008
高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美, 池田浩子, 山崎悦子,	小児てんかんの診療—最近の考え方, II. 小児で重要なてんかん症候群, 3. 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスムッセン症候群	小児内科	41		印刷中
高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤	てんかんの最新情報, 9.免疫学的病態解明・診断と治療	Pharma Medica	26	51-54	2008

高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、丹羽憲司、Josep Dalmau 藤原建樹	急性辺縁系脳炎・脳症とNMDA型グルタミン酸受容体	臨床神経学	48	926-929	2008
高橋幸利、山崎悦子、長尾雅悦、小出信雄、宇留野勝久、遠山潤、岡田久、渡辺宏雄、樋口嘉久、高田裕、夫敏憲、馬場啓至、村木幸太郎、田中滋己、湯浅龍彦、須貝研司	急性脳炎の後遺症に関する調査、-ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-	Neuroinfection	13		印刷中
高橋幸利、西村成子、角替央野	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	Clinical Neuroscience	26	508-511	2008
高橋幸利、池上真理子、向田壮一	小児疾患診療のための病態生理2、てんかん	小児内科増刊号	41		印刷中
高橋幸利、木全かおり、高山留美子、向田壮一、池上真理子、高橋宏佳、美根潤	小児てんかんの診療-最近の考え方、III.てんかんと鑑別が必要な発作性疾患、6.光感受性発作	小児内科	41		印刷中
高橋幸利、向田壮一、池上真理子、高橋宏佳、美根潤	3.抗GluR抗体と脳炎	神経内科	69	350-358	2008
高橋幸利、高山留美子、向田壮一、池上真理子、高橋宏佳、美根潤	特集II/抗NMDA受容体抗体と脳炎、5.グルタミン酸受容体抗体	神経内科	70	87-96	2009
高堂祐平、下畑享良、徳永純、河内泉、田中恵子、西澤正豊	不眠と手指振戦を合併した抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の1例	臨床神経	48	338-341	2008
細川隆史、中嶋秀人、池本敏行、杉野正一、木村文治、花房俊昭、山崎恒夫、岡本幸市	多発性硬化症に対するインターフェロンβ1bの治療評価：再発群と非再発群の臨床背景の比較 妊娠に伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎	神経治療学 Clinical Neuroscience	25 26	589-595 568-570	2008 2008
市來征仁、渡邊 修、岡本裕嗣、池田賢一、高嶋 博、有村公良	葛根湯加川きゅう辛夷が誘因と考えられた Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の1例	臨床神経	48	267-270	2008
小林史和、長坂高村、小林理恵子、塩澤全司、高橋幸利	ウイルス性小脳炎による opsoclonus-polymyoclonia 症候群の1例	神経内科	69	390-393	2008
庄司紘史	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とは。	Clin Neurosci	26	502-505	2008
庄司紘史	単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン。	PTM internet ガイドラインダイジェスト	30	1-4	2008
大谷英之、高橋幸利、井上有史、藤原建樹	パニック障害としてSSRIを投与され、てんかん発作が増悪した側頭葉てんかんの1例	小児科臨床	61	1854-1858	2008
竹島多賀夫、佐久間研司、中島健二	脳炎・髄膜炎による頭痛	Mebio	25	66-71	2008
竹島多賀夫、佐久間研司、中島健二	けいれん	Medical Practice	25	568-573	2008
中嶋秀人	単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン(成人)	Neuroinfection	13	57-60	2008
田宮愛、深浦順一、田中薫、庄司紘史、宇都宮英綱	単純ヘルペス脳炎の後遺症—記憶障害の検討。	神経内科	69	478-482	2008

田中薫、庄司紘史	日本脳炎における脳幹障害.	神経内科	69	35-39	2008
田中恵子	傍腫瘍性神経症候群の診断とその意義	内科学会誌 Editorial	97(8)	1761-1763	2008
田中恵子	抗Hu・Yo・Ri・Ma2抗体陽性辺縁系脳炎.	Clinical Neurosci.	26(5)	527-530	2008
田中恵子	抗アクアポリン 4抗体の解析 特集:免疫性神経疾患Update	日本臨床	66(6)	1093-1097	2008
田中恵子	<特集1:抗アクアポリン4抗体 関連神経疾患の病態>抗体から みた病態	Neuroimmun ology	16(2)	161-164	2008
渡邊 修、有村公良.	抗K+チャンネル抗体とチャンネル病.	神経内科	69	343-349	2008
渡邊 修、有村公良.	自己抗体の産生機序.	日本臨床	66	1065-1072	2008
渡邊 修、有村公良.	抗チャンネル抗体.	日本内科学 会雑誌	97	1838-1843	2008
湯浅龍彦、根本英明	辺縁系脳炎の概念の変遷	CLINICAL NEUROSCI ENCE	26(5)	498-501	2008
美根潤、高橋幸利、高橋 宏佳、大谷早苗、池田浩 子、久保田裕子、今井克 美、藤原建樹	インフルエンザワクチン接種後 にみられたてんかん3例の病態の 検討	日本小児科 学会誌			印刷 中
木全かおり、高橋幸利、 藤原建樹	ビデオゲーム誘発発作における 誘発因子の調査	日本小児科 学会誌	113	515-521	2009
有村公良、橋口照人、 渡邊 修	Crow-Fukase症候群とVEGF.	脳と神経	60(6)	611-619	2008
鈴木(武井)真理子、 林 祐一、木村暁夫、 永沢 守、香村彰宏、 櫻井岳郎、田中優司、 保住 功、犬塚 貴	介護従事者にみられた水痘脊髄 炎	脳と神経	60	79-83	2008
六反田拓、稲富雄一郎、 米原敏郎、高橋幸利、 平野照之、内野誠	血清・髄液中抗グルタミン酸受 容体抗体陽性が診断を混乱させ たglioblastomaの1例	臨床神経学	48	497-500	2008
櫻井岳郎、田中優司、 香村宏、林 祐一、 木村暁夫、保住 功、 米田 誠、犬塚 貴	Creutzfeldt-Jakob病と類似の臨床 経過を示したBasedow病と伴っ た橋本脳症の1例	BRAIN and NERVE	60	559-565	2008
濱野忠則、山本智子 宮森勇、栗山勝	インダパミド投与による低ナトリウム血 症が原因と考えられた意識障害 患者の1例	臨床神経学	48-1	52-55	2008

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

急性脳炎・脳症の  
グルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・  
早期診断・治療法確立に関する臨床研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

(2/2冊)

研究代表者 高橋幸利

平成21(2009)年 3月

#### IV 研究成果の刊行物・別刷

## 7 重症筋無力症 (myasthenia gravis ; MG)

[疫学]

有病率は5万人に1人で、男女比は1:1.85と女性に多い。発症年齢は全年齢にわたっているが、0~4歳と20~30歳でより多い傾向にある。

### 1 疾病の概念

#### (1) 発症機序

運動神経を伝わった神経活動電位は、神経筋接合部において神経終末からアセチルコリン (ACh) を放出する。AChが筋側のACh受容体 (AChR) に結合し、筋に活動電位が生じると筋が収縮し運動が行われる。重症筋無力症 (MG) は、AChRに対する自己抗体 (抗AChR抗体) がAChのAChRへの結合を阻害するために刺激伝導が障害され、脱力症状をきたす自己免疫疾患である (図10.7-1)。抗AChR抗体産生には胸腺異常が関与している。



#### アセチルコリン

神経伝達物質の一つ。神経終末と筋の間に当たる神経筋接合部では筋活動電位を発生させる。

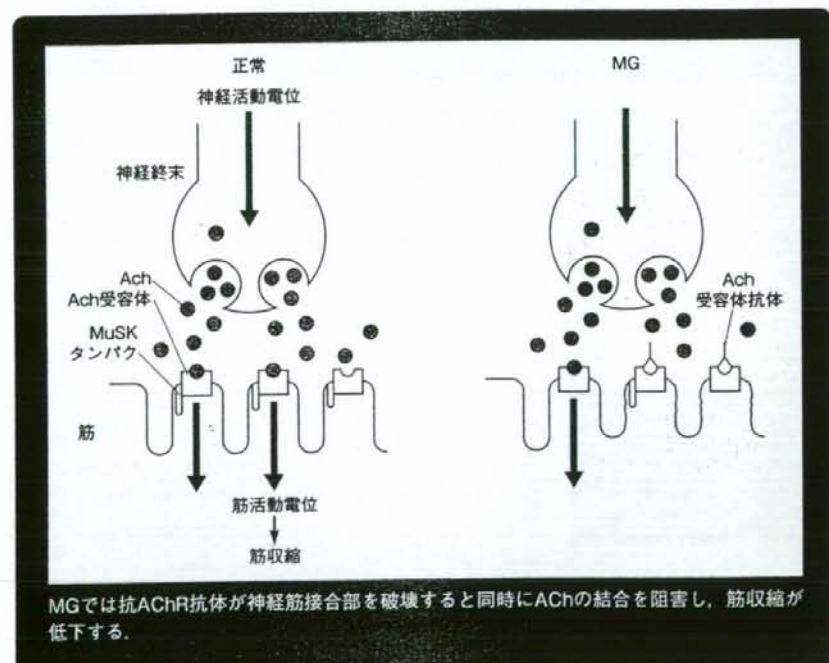


図10.7-1 ● 神経筋接合部の比較

#### (2) 病型と分類

眼筋のみ（閉眼筋も含む）に筋力低下がみられる眼筋型と、眼筋以外の筋にも脱力が生じる全身型に大別し、脱力症状の程度や呼吸筋の脱力の有無により分類する。通常はMGFA分類が用いられる。



## 2 診断と治療

### (1) 診断

#### ●…臨床症状

症状の特徴として、脱力症状や疲労現象（運動を繰り返すことで脱力が増悪し休息で改善する）と日内変動（朝よりも夕方に脱力症状が増悪する）が認められる。障害される筋によって症状が異なるが、主に外眼筋が障害され、複視や外眼筋麻痺が生じる。眼瞼下垂や閉眼困難、嚥下障害や構音障害をきたす。また体幹筋、四肢近位筋の筋力低下がみられ、呼吸筋の障害により呼吸困難が出現する。初発症状としては眼瞼下垂や複視が多い。急激な増悪により呼吸不全をきたした場合をクリーゼという。MGの80%では胸腺異常（胸腺腫、胸腺過形成）が認められ、抗AChR抗体の産生に関与している。しばしば、甲状腺機能亢進症や関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなど、ほかの自己免疫疾患を合併する。

#### ●…検査

上記の症状を認め、下記のうちいずれか一つ以上の検査所見が認められれば診断が確定する。

- ①血中抗AChR抗体の測定：MG患者の約80%で検出される。抗AChR抗体によるAChのAChRへの結合阻害やAChRやシナプス後膜の破壊により症状をきたす。
- ②エドロフォニウム（テンシロン）テスト：コリンエステラーゼ阻害薬であるエドロフォニウムを投与することで、神経筋接合部でのコリンエステラーゼによるAChの分解が減少し、AChRに結合するAChが増加する。これにより筋力が回復し、眼瞼下垂、複視、脱力の改善が認められれば、テンシロンテスト陽性と判定する（図10.7-2）。

テンシロン投与前



テンシロン投与後



テンシロン（アンチレクス®）投与後に両側眼瞼の挙上が認められる。

図10.7-2●テンシロンテスト



### クリーゼ

MG自体の増悪による①筋無力症性クリーゼと、コリンエステラーゼ阻害薬の過量による②コリン作動性クリーゼとがある。治療法が異なるためその鑑別は重要である。誘因としては感染症や疲労、薬物などがある。



### 抗筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）抗体

抗AChR抗体とは①binding抗体と②blocking抗体とがある。抗AChR抗体が検出されないMG（seronegative MG）では抗MuSK抗体が認められることがある。AChRに隣接する筋特異的チロシンキナーゼ（MuSK）タンパクに作用する。

- ③反復神経刺激試験 (Harvey-Masland試験)：脱力がみられる筋を支配する神経を繰り返し電気刺激することで、誘発される筋収縮が次第に小さくなる漸減現象 (waning現象) が認められれば陽性と判断する。症状でみられる疲労現象を機械的に誘発し、電気生理的に評価したものである。

## (2) 治療

抗AChR抗体産生の抑制を目的として、胸腺摘出術と免疫療法が行われる。MGFA分類class I 以外は胸腺異常の有無にかかわらず胸腺摘出術を行うが、抗AChR抗体の有無や病型、重症度、年齢により行わないこともある。免疫療法では副腎皮質ホルモン (ステロイド) 療法が第一選択であり、難治例では免疫抑制薬が用いられる。神経筋接合部の伝導障害を改善する対症目的でコリンエステラーゼ阻害薬も用いられる。クリーゼなど急激な症状の増悪には、血液浄化療法 (免疫吸着療法など) や免疫グロブリン大量療法を行う。

## 3 ナーシングチェックポイント

- ①病態と症状の特徴の理解：筋力低下は疲労現象や日内変動を伴うため、過度な運動や夕方の運動は控え、疲労感の変動に留意する。
- ②クリーゼの早期発見：呼吸困難症状の有無を確認する。クリーゼの誘因の確認とその予防指導を行い、呼吸困難の際には医師に直ちに連絡する。
- ③ステロイド療法の副作用への対応：ステロイド投与は長期にわたるため、有害反応の確認とその予防指導を行う。

### ●引用・参考文献●

- 1) 水野美邦. 神経内科ハンドブック, 第3版. 医学書院, 2003, 931-7.
- 2) 小林祥泰ほか. 神経疾患最新の治療2006-2008. 南江堂, 2006, 253-6.

### 重要用語

疲労現象	呼吸障害
日内変動	クリーゼ
複視	抗アセチルコリン受容体抗体
眼瞼下垂	テンシロンテスト
嚥下障害	漸減現象

## 4 先天性ミオパチー

### 1. Cytoplasmic (spheroid) body myopathy

■**定義** Cytoplasmic body (CB) の存在は以前から知られていたが、1979年 Jerusalem らが cytoplasmic body neuromyopathy, 1983年 Patel らが cytoplasmic body myopathy (CBM) を1疾患単位として報告した。CBは筋繊維内に比較的よくみられる非特異的な構造物である。これは炎症性ミオパチー、筋緊張性ジストロフィー、ミトコンドリアミオパチー、進行性筋ジストロフィー、周期性四肢麻痺など種々のミオパチーでみられ、疾患特異性はない。しかし、臨床病理学的にミオパチーの所見を有し、タイプ1線維優位とともにCBが多数みられる場合にCBMと診断される。一方、spheroid body myopathy (SBM)も1978年にGoebelらにより報告されたが、病理学的にCBとspheroid body (SB)はよく類似しており、同じスペクトラムに存在するものと考えられている。CBの中にはデスミンが集積しており、CBMはデスミンミオパチーの1型とも考えられている。

■**遺伝形式** 遺伝的に多様性があり、孤発例もあるが、家族性発症が多い。常染色体優性遺伝を示すが、常染色体劣性遺伝の報告もある。しかし、原因遺伝子は明らかにされていない。

■**臨床症状** 発症年齢、臨床症状、予後に大きな幅があり、乳児期発症から成人発症まで様々である。多くの患者は、筋緊張低下、進行性の筋萎縮、主に近位筋の筋力低下を示すが、ときに遠位筋が障害されることもある。この他、体幹筋、鎖骨下筋、頸屈筋、顔面筋などもしばしば障害される。高口蓋、脊柱側弯、関節拘縮もみられる。早期から呼吸不全、心不全が多く、中には呼吸筋の筋力低下による呼吸不全で死亡する報告もある。概して成人発症では生命予後はよく、突然の悪化はない。血清CK値は正常か、軽度上昇する程度である。筋電図ではミオパチーの所見を示す。

常染色体優性遺伝形式を示す家系では、家系内の発症者の症状は類似し、男性

に多く、女性の2倍である。平均40歳で発症し、いずれも初発は下肢で、前腕、肩甲帯、そして呼吸筋が障害され、近位筋、とくに頸部、胸部、肩甲帯の筋力低下および筋萎縮を認める。発症後5～10年経って慢性呼吸不全のため日常生活動作活動は障害される。血清CK値は正常、または軽度上昇し、筋電図ではわずかに神経原性変化を混在したミオパチーの所見を示す。剖検例では、平滑筋および心筋にも障害が認められる。

■筋病理 筋生検では、筋線維の大小不同がみられ、筋線維内にCBが認められる。CBはGomoriトリクローム変法では、赤～赤紫色に染まる、様々の大きさの不整形をした構造物で、筋線維内に1～数個みられる。しばしば周囲に淡緑色に染色されるhaloをもつ。CBは主にタイプ1線維にみられる。電顕ではZ帯由来の構造物で、中心部は円形、あるいは不整形の電子密度の高いコアで、そこから放射状に細いフィラメントが出ている。SBは、CBと同じものと考えられているが、Gomoriトリクローム変法では、濃緑色に染色される。これを認めるものはSBMと呼ばれるが、SBは脱神経筋でみられるcore/targetoid fiber, target fiberと間違えることがある。筋電図で神経原性変化を認めるときは、注意が必要である。タイプ1線維の小径化、タイプ1線維優位、タイプ2B線維欠損などの先天性ミオパチーの所見を認める。

■成因 成因については不明であるが、CBはデスミン、ビメンチン、アクチンなどの凝集した筋原線維の構成蛋白がその中に蓄積していることから、筋原線維の崩壊によって形成されると考えられている。

■治療・予後 根本治療法はない。予後に多様性があり、比較的経過はよいが、乳幼児発症では、呼吸不全、心不全で死亡することもある。成人発症例の予後はよいが、常染色体優性遺伝形式をもつものは、進行性で呼吸不全を伴う。

## 2. セントラルコア病 central core disease, 中心コア病

■定義 1956年 Shy & Magee により報告された。先天性の筋緊張低下、緩徐、あるいは非進行性の筋力低下などの先天性ミオパチーの臨床症状を認め、骨格筋線維の中心部に酸化酵素活性が抜けた明瞭な部分、いわゆる中心コア (central core) を有する線維を多数認める遺伝性のミオパチーである。

■疫学 先天性ミオパチーの頻度は、出生児10万人当たり6.0とされている。セントラルコア病は最も多い先天性ミオパチーであるが、発生頻度は不明である。

■分類・遺伝 常染色体優性遺伝と劣性遺伝とがある。典型例は前者であり、没