

図1 症例の治療経過と発作頻度

PB：フェノバルビタール，VPA：バルプロ酸，CLB：クロバザム，STP：スティリペントール

作や、入浴時などに半身けいれんが出現し月単位の頻度で、それらが重積することもあった。1歳2ヵ月に複雑部分発作（CPS）が初めて出現し、1歳6ヵ月にはミオクロニー発作やCPSが週単位で増加するためバルプロ酸（VPA）が開始された。その後発作回数はあまり変化なくCPSは月に1～2回、GTCSは月に0～1回、ミオクロニー発作は日単位の頻度で推移した。2歳7ヵ月時VPA220mg投与にて血中濃度は48.8 μ g/ml、PB75mg投与にて血中濃度29.4 μ g/mlであった。5歳頃にはGTCSが増加したため、VPAを320mgに増量し、PB75mgで経過観察とした。その後6歳半くらいまで発作の増加傾向はなく、発達は正常範囲内であった。しかし7歳頃になり、頭部を回転させた後に意識消失するCPS、二次性強直間代発作（2ndGTCS）が月に3～4回と増加したため、VPAを400mgと増量し、いったん発作は減少した。8歳頃になると、CPS、2ndGTCSが再び増加し、クロバザム（CLB）5mgを追加投与したが、発作は減少しなかった。抗てんかん剤の調整のため、PBを減量中止したところ、ミオクロニー発作は日に20数回～100回以上に増加し、GTCS、CPSの頻度も増加した。そのため8歳4ヵ月に両親同意のもとにスティリペ

ントール（STP）の投与を開始したところ、ミオクロニー発作の頻度は減少し、GTCS、CPSは以前の頻度となった。一時的にSTPの副作用として、嚥下困難、食欲低下、活動性の低下がみられたが、時間の経過とともに改善している。

発作間欠時脳波 基礎波は後頭部中心に4～5Hzの徐波を認める。前頭に棘徐波および前頭優位の全般性棘徐波を認める（図2左）。

発作時脳波 ミオクロニー発作に一致した全般性棘徐波複合を認める。その後ミオクロニー発作が連続した（図2右）。

遺伝子検査 2歳時にSCN1A遺伝子の異常G177fsx180が同定された。

頭部MRI とくに異常所見は認めない。

発達歴、神経心理検査 乳児期、定頭、坐位、歩行など遅れはない。6歳頃まで外来診察時に遠城寺式発達検査を行い、正常発達であった。発達指数の経時的変化では6歳5ヵ月路の田中ビネー知能検査にてDQ99であった。8歳時のWISC-III知能検査ではFIQ80となり、8歳11ヵ月時FIQ74と低下している（表1）。現在のところ運動、言語は正常範囲内である。やや集中力に欠けるところもみられるが、通常の普通学校に学んでいる。

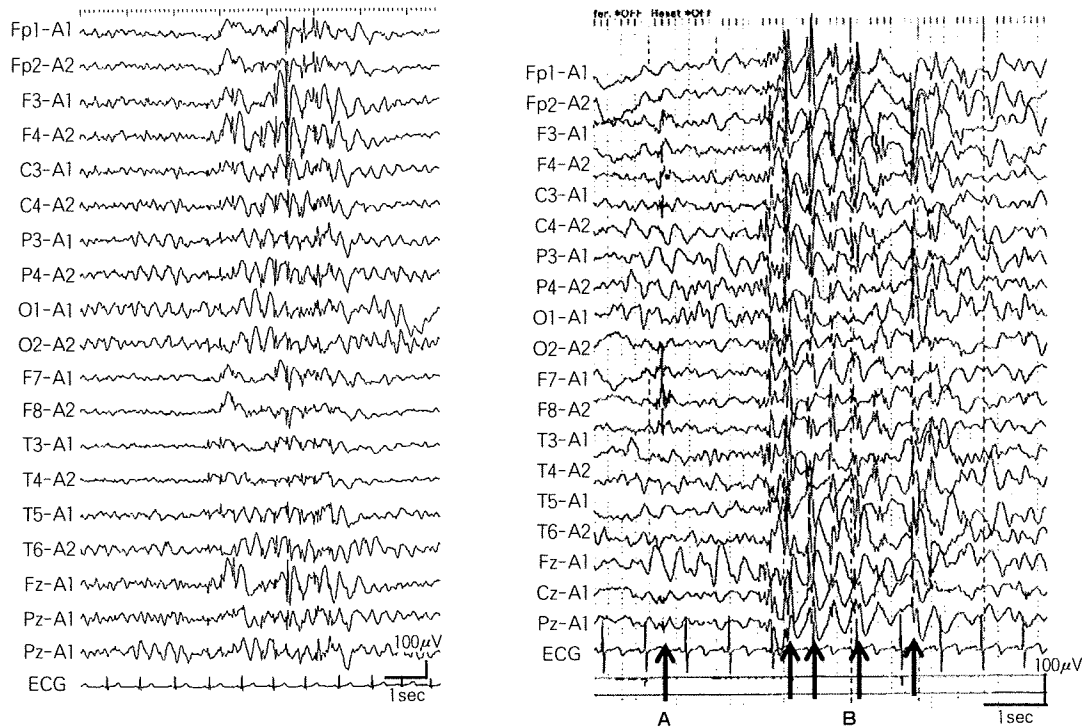


図 2

発作間欠時脳波 (左: 5歳): 背景波では後頭部を中心に4~5 Hzの徐波がみられる。
 また前頭優位の棘徐波複合を認める。
 発作時脳波 (右: 7歳): A ↑単発のミオクロニー発作
 B: 全般性棘徐波に一致してミオクロニー発作が連続する。

表 1 経時的な知能検査

検査年齢	検査法	FIQ	VIQ	PIQ
6歳5ヵ月	田中・ビネー知能検査	99	-	-
8歳0ヵ月	WISC-Ⅲ知能検査	80	77	87
8歳11ヵ月	WISC-Ⅲ知能検査	74	75	79

考 察

一般に SMEI 症例では発症前の発達は正常で、乳児期には明らかな精神発達の遅滞は認めない。しかし乳児期以降知能の発達が遅れ、最終的には文章を話すことはほとんどないといわれている。実際に SMEI 症例を経過観察すると発症後精神遅滞をきたし年齢が長ずるにつれて精神遅滞は重度

になっていくことをしばしば経験する。

SMEI の神経心理検査について、Wolff ら²⁾ は神経心理検査をおこなった20症例の経時的変化などについて報告している。その初回神経心理学的検査の結果、6歳以上の SMEI 症例の発達指数 (DQ) は20~40であった。またその中で経時的に観察しえた14症例の発達指数は徐々に悪化し、最終的に4~13歳において DQ は20~40と低いレベルであった。その中の比較的軽度の2症例でも、6歳~9歳時における DQ は60~80であった。今回のわれわれの症例では徐々に発達指数は低下しているものの、6歳5ヵ月時に DQ 99、8歳時に FIQ 80、8歳11ヵ月時に FIQ 74とそれらに比較してきわめて良好で、通常の学校で学んでいる。

SCNA1の変異について注目すると、今回の症

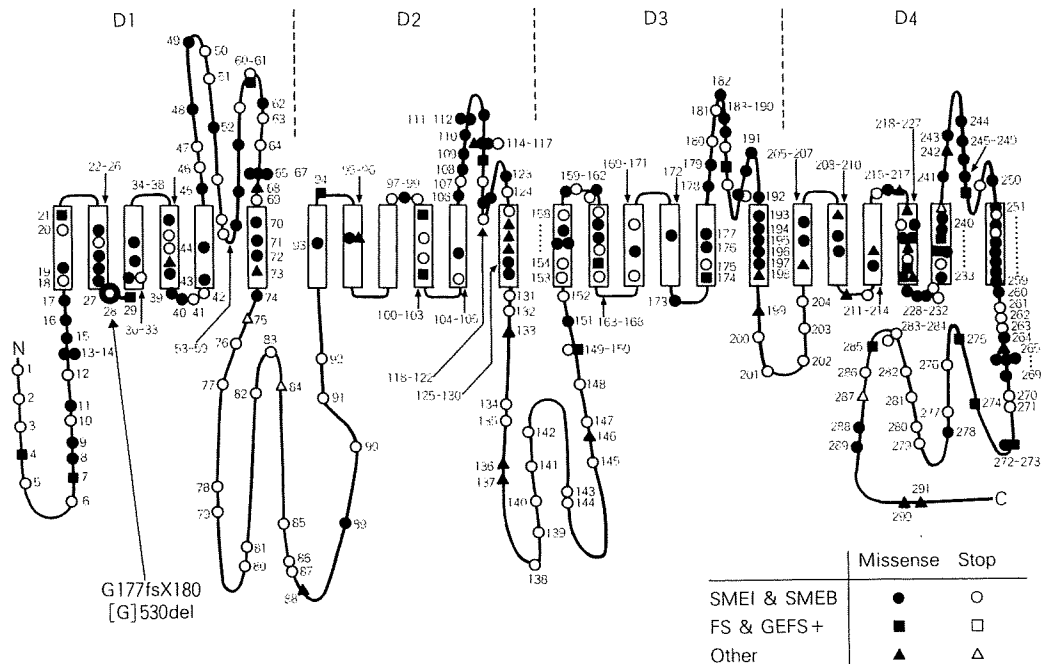


図3 Nav1.1の変異マップ (Lossin C : 2009³⁾ より引用)
症例の変異は↑に存在する。

例の変異は G177fsX180 ([G] 530del) であった。SCN1A の変異については2008年までに約330例の変異が報告³⁾ されているが、今回の症例と同じ変異の報告はない(図3)。G177fsX180 の変異は N 末端に比較的近いところでストップコドンとなっているために Na チャネルの機能が障害され、重度の遅滞をきたすと想像されたが、実際は良好な知的発達を示している。Kanai ら⁴⁾ の報告でも N-末端に近いところの変異をもつ SMEI が必ずしも重度の精神遅滞をきたしているわけではない。また SMEI では SCN1A の変異型と臨床像に相関はないとの報告⁵⁾ や SMEI の臨床経過については Na チャネルの機能不全と先天的もしくは後天的な素因との相互作用が何らかの影響を及ぼしていると Rhodes ら⁶⁾ の報告があり、SCN1A の変異で SMEI の臨床像が決定されるわけではないことを示している。しかし一方では SMEI でみられる片側運動発作は SCN1A の変異を原因とするとの報告⁷⁾ もあり、遺伝子型と臨床型の重症度については今後の症例の蓄積が待たれ

るところである。

また、今回の症例で良好な知的発達認められた明らかな理由は不明である。しかしこの症例の臨床経過では 1~6 歳頃までてんかん発作が少なく、特に全身強直間代発作は月に 0~1 回程度で重積に至ることはほとんどなく、比較的安定していたことが知的予後により要因となった可能性がある。発作頻度が高い症例ほど自閉的傾向が顕著である傾向が報告⁸⁾ されており、そのことを含め知的予後についてはてんかん発作の頻度、SCN1A の遺伝子型、先天性もしくは後天性の要因が関与している可能性が推測される。

本論文の要旨は第42回日本てんかん学会(東京)にて発表した。

謝 辞

なお本症例の遺伝子の解析していただきました理化学研究所・脳科学総合研究センター 山川和弘先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Dravet C : Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Méd.*, 8 : 543-548, 1978.
- 2) Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C : Severe myoclonic epilepsy (Dravet syndrome) : natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, 47 (suppl. 2) : 45-48, 2006.
- 3) Lossin C : A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev.*, 31 (2) : 114-130, 2009.
- 4) Kanai K, Hirose S, Oguni H et al : Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity. *Neurology*, 63 : 329-334, 2004.
- 5) Ohmori I, Ohtsuka Y, Ouchida M et al : Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to SCN1A mutation? *Brain Dev.*, 25 : 488-493, 2003.
- 6) Rhodes T, Lossin C, Acoye CG et al : Noninactivating voltage-gated sodium channels in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101 : 11147-11152, 2004.
- 7) Nabbout R, Gennaro E, Bernardina BD et al : Spectrum of SCNA1 mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, 60 : 1961-1967, 2003.
- 8) 平林伸一 : 乳児重症ミオクロニーてんかんの発達特徴 -とくに自閉性障害の合併について-. *てんかん研究*, 18 (Suppl1) : 58, 2000.

■臨床経験

ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、
抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体陽性の橋本脳症の1例

千葉 悠平¹⁾ 勝瀬 大海¹⁾ 高橋 幸利²⁾
 米田 誠³⁾ 山田 高裕¹⁾ 岸田 日帯⁴⁾
 杉山美紀子⁴⁾ 都甲 崇¹⁾ 平安 良雄¹⁾

抄録：橋本脳症は、抗甲状腺抗体陽性者において認知機能障害をはじめとする精神・神経症状を呈する脳症である。免疫療法に反応性があることから treatable dementia として重要な疾患であるが、見過ごされることも少なくない。症例は51歳男性。比較的急速に短期記憶障害などの認知機能障害が進行し、さらに錐体路徴候などの神経症状を認めた。検査結果では、血液検査で抗甲状腺抗体が陽性、髄液検査でオリゴクローナルバンドと自己免疫介在性脳炎などの疾患と関連が指摘されている抗グルタミン酸受容体 (glutamate receptor : GluR) ϵ 2抗体が陽性であった。さらに脳波検査でも側頭部に棘波を認めた。橋本脳症が強く疑われ、ステロイドパルス療法を行ったところ、認知機能障害や検査所見が改善した。本症例を経験して認知症の診療において橋本脳症の鑑別の重要性を再認識するとともに、橋本脳症と抗 GluR ϵ 2抗体との関連については、今後も検討が必要であると考えられた。

精神科治療学 24(11) : 1405-1410, 2009

Key words : Hashimoto's encephalopathy, anti NH₂-terminal of α -enolase antibody, anti-glutamate receptor ϵ 2 antibody, treatable dementia

I. はじめに

一般的に認知症の鑑別診断を行う際には、まず treatable dementia を除外することが不可欠で

ある。橋本脳症はこれらの疾患群に含まれる1つとして知られている。しかし、特異的な症状や検査所見に乏しく、診断が困難な場合も多い。そのため現状では、橋本脳症を鑑別するために必要な検索が十分に行われておらず、治療されることも

2009年5月27日受稿, 2009年8月26日受理
Steroid-responsive Hashimoto's encephalopathy with anti-glutamate receptor ϵ 2 antibodies.

¹⁾横浜市立大学医学部精神医学
〔〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9〕
Yuhei Chiba, M.D., Omi Katsuse, M.D., Ph.D., Takahiro Yamada, M.D., Takashi Togo, M.D., Ph.D., Yoshio Hirayasu, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 236-0004 Japan.

²⁾国立静岡てんかん・神経医療センター小児科
Yukitoshi Takahashi, M.D., Ph.D.: Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.

³⁾福井大学医学部病態制御内科学(2)(神経内科)
Makoto Yoneda, M.D., Ph.D.: Second Department of Internal Medicine (Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui.

⁴⁾横浜市立大学医学部神経内科
Hitaru Kishida, M.D., Ph.D., Mikiko Sugiyama, M.D.: Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine.

稀である。

橋本脳症は、1966年 Brain¹⁾によって初めて提唱された疾患概念で、抗甲状腺抗体陽性疾患の患者において精神・神経症状を呈する脳症である。抗甲状腺抗体は橋本病およびバセドー病患者において陽性になることが知られている。しかし、橋本脳症は甲状腺機能は正常であることが比較的多く、橋本病やバセドー病の診断を満たさないこともある¹⁹⁾。臨床症状は多様であり、急性から亜急性に意識障害、けいれん発作、小脳障害、ミオクローヌス、振戦などを呈する症例や亜急性に精神症状や認知症症状を主症状として発症し慢性の経過をたどる症例もある。病因は不明な点が多いが、症状と甲状腺機能異常は相関せず、免疫療法に対する反応性がみられることから、自己免疫性の機序が想定されている^{1,19)}。橋本脳症の診断は症状と経過、血液検査や髄液検査、脳波検査、画像検査、免疫療法への反応性などから総合的になされる。しかし、抗甲状腺抗体が陽性であること以外は疾患に特徴的な所見がないため診断は困難で、明確な診断基準も存在していない。近年、抗 α -エノラーゼN末端(NH₂-terminal of α -enolase: NAE)抗体が、橋本脳症患者血清中に、脳症のみられない橋本病患者より高頻度に出現することが報告され、診断において有用であることが示された^{6,18)}。その他、抗グルタミン酸受容体(glutamate receptor: GluR) ϵ 2抗体が陽性である橋本脳症の報告はわずかにみられるが、病態との関連は不明である^{8,10)}。

今回われわれは、やや急速に認知機能障害が進行し、抗NAE抗体陰性、抗GluR ϵ 2抗体陽性で、ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した橋本脳症の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

〔症例〕51歳、男性

主訴：物忘れ。計算ができない。

生活歴：同胞5名の第5子。成長・発達に異常なし。高校卒業後、工場に数年間勤務した後、別の会社に勤務しX-1年には、営業所の所長を務

めていた。

家族歴：認知症や精神疾患の遺伝負因なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：X-1年末(50歳)ごろより物忘れがみられ、管理職としての仕事がうまく進まなくなり部下からの不満が多くなっていった。何とか勤務を続けていたものの、X年4月ごろから、自宅近所のよく知っている道を間違えたり、簡単な機械の操作がわからなくなったりすることがあった。さらに、上司から指示されたことを覚えておくことができず、仕事に支障をきたすようになったため、9月に近医脳外科を受診した。頭部CT検査や頭部MRI検査などの精査が行われたが、明らかな異常は指摘されなかった。

精神疾患を疑われて、10月にA精神科病院受診となった。しかし、明らかな精神症状を認めず、見当識障害、短期記憶障害、失算、思考緩慢などの認知機能障害を認めた。改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)21/30であった。若年性アルツハイマー病(AD)を疑われ、精査目的で11月中旬に当院当科に紹介受診となり、12月中旬に入院となった。

入院時現症：意識は清明。礼節は保たれ、疎通は良好であり、穏やかに会話をしていた。返答には時間がかかり思考緩慢を認めた。日時と場所が正答できず、時と場所の見当識障害を認めた。数日前に診察があったこと自体を忘れてしまっていたり、受診内容を忘れていたり短期エピソード記憶障害が著しかった。その他、失算、抽象思考障害、洞察力障害などといった認知機能障害を認め、HDS-R 18/30、Mini Mental State Examination (MMSE) 19/30であった。幻覚・妄想などの精神病症状は認めなかった。頭痛の訴えがみられたが、項部硬直、ケルニッヒ徴候などの髄膜刺激徴候を認めなかった。上肢の変換運動障害、上下肢の深部腱反射軽度亢進といった錐体路徴候を認めていたが、バビンスキー反射などの病的反射は陰性であった。

入院時検査所見：

血液検査：白血球11,800/ μ l(3,300~9,400), CRP 0.10mg/dl (0.0~0.2), TSH 4.458 μ U/ml (0.63~3.89), fT3: 3.31pg/ml (2.79~4.04),

表1 治療経過表

		入院前	ステロイド パルス後 (1回目)	ステロイド パルス後 (2回目)	維持療法 ステロイド 内服中
認知機能 障害	HDS-R	18	16	24	18~21
	MMSE	19	26	26	22~26
	思考緩慢	+	+	+	+~++
神経症状	錐体路徴候	+	+	-	-
検査所見	抗 TPO 抗体 (U/ml)	248.0	186.0	72.3	20.6
	抗 TG 抗体 (U/ml)	7.7	7.2	8.3	4.4
	抗 GluR ϵ 2抗体	陽性		陰性	
	抗 NAE 抗体	陰性		陰性	
	オリゴクローナルバンド	陽性	陽性		
	脳波異常	poor record*	棘波	なし	なし

*睡眠脳波なし

fT4 : 1.09mg/dl (0.85~1.61), 抗甲状腺ペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase : TPO) 抗体 248U/ml (<0.3), 抗サイログロブリン (thyroglobulin : TG) 抗体7.7U/ml (<0.3), 抗 GluR ϵ 2抗体 : 陰性, 抗 NAE 抗体 : 陰性, その他特記事項なし。

髄液所見 : オリゴクローナルバンド : 陽性, 抗 GluR ϵ 2抗体 : 陽性, 抗 TPO 抗体 : 陰性, 抗 TG 抗体 : 陰性。その他細胞数や蛋白の上昇を認めなかった。

脳波所見 : X年12月下旬施行。基礎律動は10~11Hzの α 波で徐波の混入は目立たない。睡眠脳波なし。次にX+1年1月中旬施行。基礎律動は10~11Hzの α 波で徐波の混入は目立たない。睡眠脳波にて右前頭部に棘波が散発していた。

頭部 MRI 検査 : びまん性の軽度脳萎縮を認めるが、海馬を含めた側頭葉内側部は比較的保たれていた。その他、局所所見なし。

頭部 SPECT 検査 : 全体的な脳血流は保たれていた。局所的には左頭頂葉から後頭葉に軽度血流低下を認めた。

全身造影 CT 検査 : 悪性腫瘍は認められなかった。

入院後経過 : 症状の経過や現症からは、まずADが疑われた。しかし、進行が若干急速で病初期に錐体路徴候がみられる点でADとしてはやや非定型であった。抗甲状腺抗体が陽性であるこ

とから橋本脳症が鑑別に挙がり、診断的治療として神経内科と協力してX年12月下旬よりステロイドパルス療法(methylprednisolone 1,000mg/日, 3日間)を施行した。なお、ステロイド治療前後の認知機能障害, 神経症状, 検査所見の変化については、表1にまとめた。X+1年1月中旬の診察時には見当識障害や失算の改善を認めたが、短期記憶障害, 錐体路徴候の変化はなかった(HDS-R 16/30, MMSE 26/30)。効果判定には至らず、再度行った脳波検査で、睡眠脳波にて右前頭部に発作波が散発していた。1月下旬からステロイドパルス2クール目(methylprednisolone 1,000mg/日, 3日間)を施行し、2月上旬の認知機能評価では、HDS-R 24/30, MMSE 26/30と著明に改善し、ステロイドパルス療法の施行前と比べて、見当識障害, 短期記憶障害, 失算, 腱反射異常の改善が目立っていた。しかし、軽度の思考緩慢, 抽象思考障害, 洞察力障害は遷延していた。検査所見は、血液検査では抗 TPO 抗体が72.3U/ml, 抗 TG 抗体が8.3U/mlと低下しており、髄液検査では抗 GluR ϵ 2抗体は陰性であった。脳波検査では睡眠時の棘波は認めなかった。免疫療法への反応性を認めたことから橋本脳症の診断で矛盾はないと考えられ、後療法としてprednisolone (1mg/kg/日)の内服を開始し退院となった。維持療法中に施行した血液検査では、抗甲状腺抗体の抗体価は低下していた(X+1年4月 :

抗 TPO 抗体 20.6U/ml, 抗 TG 抗体 4.4U/ml)。経口ステロイドを漸減しながら長期の経過を観察中であるが, ステロイドパルス療法により改善を認めた見当識障害, 短期記憶障害, 失算と思考緩慢については, X+1年5月より動揺性を示しながら緩やかに悪化している。今後もこれらの症状に注意し, 必要に応じ再検査を行い, 免疫療法を考慮していく予定である。

Ⅲ. 考 察

1. 診断

本症例の臨床経過をまとめると, 短期記憶障害を中心症状として発症し, その後, 失算, 抽象思考障害などを加えた全般的な認知機能障害がやや急速に進行し, さらに最近では錐体路徴候も認めていた。検査所見では, 血液検査において, 軽度の炎症所見を認め, 甲状腺ホルモンは正常, 抗甲状腺抗体は陽性であった。髄液検査では, 細胞数や蛋白の上昇は認めず, オリゴクローナルバンド, 抗 GluR ϵ 2抗体が陽性であった。脳波検査では基礎律動の徐波化を認めず, 右前頭部に棘波を散発していた。その他, 頭部 CT 検査, 頭部 MRI 検査, 頭部 SPECT 検査で特記すべき所見はみられなかった。診断的治療として行ったステロイドパルス療法への反応性があったことから, 自己免疫機序が関与すると考えられ橋本脳症と診断した。

鑑別疾患としては, AD の他に Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), 粘液水腫性脳症, 辺縁系脳炎も挙げられた。しかし, 前述のように AD としては経過や症状が非定型であった。CJD としては経過と MRI 所見, 脳波所見から否定的であった。甲状腺機能低下症に基づく粘液水腫性脳症は甲状腺ホルモンは正常であり, 否定された。さらに感染性の辺縁系脳炎は血液検査や髄液検査において炎症反応がごく軽度で否定的であった。本症例は抗 GluR ϵ 2抗体が陽性であり自己抗体の関与を主とする辺縁系脳炎の可能性は残存した。

2. 臨床症状

一般的に, 橋本脳症の症状としては, 意識障害

が最も多く, 精神症状, けいれん, 認知症症状, 不随意運動の頻度が高い^{14,19)}。逆に頻度の少ない症状として, 小脳失調症状が約 2 割に出現する。橋本脳症では, 認知症症状を呈することが多いが, 認知機能障害の内容や頻度についての報告は少なく, 失語や失行, 短期記憶障害を呈したとする症例報告がある程度である⁷⁾。その他, 混乱状態や精神病状態といった精神症状を中心として呈する病型は全体の 1 割から 5 割に及ぶ^{11,18,19)}。このように, 橋本脳症の症状は非常に多様であるが, 大別すると急性に局所的な脳障害を生じる脳卒中様のエピソードと意識障害を特徴とする vasculitic type と, 潜行性に認知症や精神病へと至る知能障害を特徴とした diffuse progressive type に分類されることもある¹¹⁾。

本症例の症状は橋本脳症として矛盾はなく diffuse progressive type に該当する。

3. 検査所見

橋本脳症の検査所見は, 血液検査において抗甲状腺抗体が陽性であることは必須である。しかし, 甲状腺機能の異常はみられず, 正常であることも多い。髄液検査では, 約 5 割の頻度で 100mg/dl 以下の軽度の蛋白上昇がみられる。また, 髄液中の抗甲状腺抗体やオリゴクローナルバンドが陽性となることもあるが, 必ずしも異常所見がみられるとは限らない^{5,19)}。脳波検査では全体の 9 割近くに徐波の混入や突発性発作波の出現といった異常所見がみられる。頭部 MRI 検査などの画像検査では, 大脳の萎縮や T2 強調画像で高信号となるびまん性の大脳白質病変などの異常所見が 2 割から 5 割の頻度で認められる。SPECT 検査では, 全体的な血流の低下を認める症例が多く, 特に前頭葉における血流低下を示す頻度が高い^{4,12,19)}。しかし, これらはいずれも特異性のある所見ではない。

本症例の血液検査では, 甲状腺ホルモンは正常, TSH がやや高値であり潜在的甲状腺機能低下症が疑われた。抗甲状腺抗体は抗 TPO 抗体, 抗 TG 抗体が陽性であり抗体価は高値であった。髄液検査では, オリゴクローナルバンド, 抗 GluR ϵ 2抗体が陽性で, 脳波検査では, 棘波を認

めた。髄液検査で蛋白の上昇を認めない点や画像検査では異常所見を認めない点はやや非定型であったが、橋本脳症として矛盾する所見ではなかった。

4. 治療

橋本脳症の治療としては、ステロイドへの反応性が指摘されており、その反応性から橋本脳症と診断すると定義することもある²⁾。しかし、ステロイドの用量や内服期間は報告によって様々であり一定した見解はなく、ステロイドへの反応性が約半数の症例にしか認められないといった報告もある⁹⁾。その他、血漿交換療法や大量グロブリン療法への反応性も報告されている^{5,11,14)}。治療効果の判定として、抗甲状腺抗体が指標になるとする報告もみられる¹⁰⁾。また、脳波異常や画像所見も治療により改善することもある¹³⁾。治療後の長期予後としては橋本脳症は4割の頻度で再発しうることが知られており、いずれの治療においても経過を観察することが必要である¹¹⁾。

本症例においても2回のステロイドパルス療法により認知機能障害や神経症状といった臨床症状と抗甲状腺抗体価や脳波所見といった検査所見は改善した。しかし、ステロイドパルス療法直後も、軽度の短期記憶障害などが残存し、その後約3ヵ月で認知機能障害がやや悪化した。治療における問題点として、ステロイドパルス療法の効果には限界があり、再発予防のための維持療法についても今後さらなる検討が必要である。

5. 病因

橋本脳症の病因については、議論が多く、いくつかの仮説が想定されているものの、一定した見解はない。抗甲状腺抗体そのものが中枢神経系に作用している説、自己免疫性の血管炎が病態であるとする説、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンが病態に関与するとする説^{9,15)}などがみられる。いずれにせよ自己免疫異常の関与が中心であると考えられている。Yonedaら¹⁸⁾によると、抗NAE抗体は橋本脳症への疾患特異性が高く、その陽性率は約5~7割であり、橋本脳症の診断に非常に有効であるとしている。ただし、すべての症例で

認められるわけではなく、その他の自己免疫異常の存在も否定できない。本症例では抗NAE抗体は陰性であり、抗GluR ϵ 2抗体は陽性であった。また、免疫療法後の髄液検査では、抗GluR ϵ 2抗体は陰性化していた。最近、抗GluR ϵ 2抗体陽性である橋本脳症の報告が散見されており、これらの関連についてさらなる検討が必要である^{8,16)}。

抗GluR ϵ 2抗体は自己免疫介在性辺縁系脳炎やRasmussen脳症において陽性となることが多く、その役割が注目されている^{13,17,20)}。さらに、GluRは、記憶・学習に関連する分子であり、その機能異常は統合失調症などの精神疾患との関連も指摘されている³⁾。本症例においても抗GluR ϵ 2抗体が病態に関与もしくは症状を修飾した可能性が考えられる。

IV. 結 語

ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した橋本脳症の1例を報告した。橋本脳症は症状が多様で特徴的な所見に乏しい疾患である。しかし、治療により改善する可能性があるため、疑われる所見があるときには、抗甲状腺抗体や抗NAE抗体を測定し、免疫療法を考慮する必要がある。また、本症例において抗GluR ϵ 2抗体陽性であったことは、興味深い所見であった。今後も症例を重ねて橋本脳症と抗GluR ϵ 2抗体との関連を検討し、橋本脳症の診断と治療法を確立することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Brain, L., Jellinek, E.H. and Ball, K.: Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*, 2; 512-514, 1966.
- 2) Castillo, P., Woodruff, B., Caselli, R. et al.: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch. Neurol.*, 63; 197-202, 2006.
- 3) Coyle, J.T.: Glutamate and Schizophrenia: Beyond the Dopamine Hypothesis. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 26; 365-384, 2006.
- 4) Fatourech, V.: Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*

- 19; 53-66, 2004.
- 5) Ferracci, F. and Carnevale, A.: The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J. Neurol.*, 253; 975-984, 2006.
 - 6) 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.*, 162; 130-136, 2005.
 - 7) Galluzzi, S., Geroldi, C. and Zanetti, O.: Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 15; 175-192, 2002.
 - 8) 堀江祐介, 早川達郎, 安井玲子ほか: 甲状腺機能亢進と急性精神症状で発症した橋本脳症の1例. *精神科治療学*, 23; 1385-1388, 2008.
 - 9) Ishii, K., Hayashi, A., Tamaoka, A. et al.: Case report: thyrotropine-releasing hormone-induced myoclonus and tremor in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Am. J. Med. Sci.*, 310; 202-205, 1995.
 - 10) Katoh, N., Yoshida, T., Shimojima, Y. et al.: An 85-year-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. *Intern. Med.*, 46; 1613-1616, 2007.
 - 11) Kothbauer-Margreiter, I., Sturzenegger, M., Komor, J. et al.: Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J. Neurol.*, 243; 583-593, 1996.
 - 12) Lass, P., Slawek, J., Derejko, M. et al.: Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging. *Minerva Endocrinol.*, 33; 75-84, 2008.
 - 13) Mochizuki, Y., Mizutani, T., Isozaki, E. et al.: Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci. Lett.*, 394; 5-8, 2006.
 - 14) Schiess, N. and Pardo, C.A.: Hashimoto's encephalopathy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1142; 254-265, 2008.
 - 15) Shaw, P.J., Walls, T.J., Newman, P.K. et al.: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology*, 41; 228-233, 1991.
 - 16) 新藤晃大, 井伊裕一郎, 佐々木良元ほか: 血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例. *臨床神経*, 47; 629-634, 2007.
 - 17) Takahashi, Y., Mori, H., Mishina, M. et al.: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurol.*, 61; 891-896, 2003.
 - 18) Yoneda, M., Fujii, A., Ito, A. et al.: High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J. Neuroimmunol.*, 185; 195-200, 2007.
 - 19) 米田誠: 自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎—橋本病. *Clin. Neurosci.*, 26; 532-535, 2008.
 - 20) 湯浅龍彦, 根本英明: 辺縁系脳炎の概念の変遷. *Clin. Neurosci.*, 26; 498-501, 2008.

〈特集4：イオンチャネルと神経免疫疾患〉

NMDA型グルタミン酸受容体と神経疾患

高橋 幸利^{1,2)}, 最上友紀子¹⁾, 高山留美子¹⁾, 向田 壮一¹⁾,
池上真理子¹⁾, 池田 浩子¹⁾, 今井 克美¹⁾

NMDA-type glutamate receptor and neurological diseases

Yukitoshi Takahashi^{1,2)}, Yukiko Mogami¹⁾, Rumiko Takayama¹⁾, Souiti Mukaida¹⁾,
Mariko Ikegami¹⁾, Hiroko Ikeda¹⁾, Katumi Imai¹⁾.

Abstract

NMDA-type glutamate receptor (NR) is an important molecule, which contributes to the pathophysiology in various neurological diseases by various molecular mechanisms.

In non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis (NHAE), antibodies to GluR ϵ 2 (NR2B) with broad epitopes are produced in sera after infection, and infiltrate into CNS through damaged BBB by cytokines, etc, in acute stages, and affect n-terminal of GluR ϵ 2. In chronic stage, recovery of function of BBB reduces levels of the antibodies in CSF.

In NHAE with ovarian teratoma, antibodies to NR with epitopes against NR2B- or NR2A-containing heteromers of the NR were reported in the original report. Recently they are considered to have epitopes to n-terminal region of NR1 (GluR ζ 1).

In Rasmussen syndrome, CD8⁺T cells recognize peptides from NR, and secrete Granzyme B, resulting in probable apoptosis of neurons expressing NR.

In epilepsy with cortical dysplasia and mesial temporal sclerosis, increased expression of NR2B may contribute to the excitability of neurons. In schizophrenia, decreased function of NR may contribute to the positive and negative symptoms. In ischemic strokes, traumatic head injury, and ALS, excitotoxicity by NR may contribute to the neuronal damages.

Key words: NMDA-type Glutamate receptor; GluR ϵ 2 (NR2B); GluR ζ 1 (NR1); acute limbic encephalitis; ovarian teratoma

はじめに

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^{1,2)}。イオンチャネル型 GluR は薬理的に N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型 と non NMDA 型 に分類され、後者は alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型 と カイニン酸型 に分

類される。イオンチャネル型 GluR には 18 種類のサブユニットがあり、分子多様性が存在する (表 1)。マウスの遺伝子解析からの命名とラットの遺伝子解析からの命名があるが、人、マウス、ラットの遺伝子配列にはかなり相同性がある。

NMDA 型 GluR は、必須となる GluR ζ 1 (NR1) と、GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D) あるいは GluR χ 1-2 (NR3A-3B) と

1) 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

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

2) 臨床研究部長・小児科

2) Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

表1. イオンチャン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 α	$\alpha 1-\alpha 4$	GluR1- GluR4				
カニン酸型	GluR β	$\beta 1-\beta 3$	GluR5-GluR7				
	GluR γ	$\gamma 1, \gamma 2$		KA1, KA2			
NMDA 型	GluR ϵ	$\epsilon 1$	NR2A	○	○		びまん性
		$\epsilon 2$	NR2B	○		○	前脳
		$\epsilon 3$	NR2C				小脳顆粒細胞
		$\epsilon 4$	NR2D				○
	GluR ζ	$\zeta 1$	NR1				びまん性
	GluR χ	$\chi 1$	NR3A				
$\chi 2$		NR3B					
GluR δ	$\delta 1$	$\delta 1$					内耳有毛細胞
	$\delta 2$	$\delta 2$					小脳プルキンエ細胞

NMDA, N-methyl-D-aspartate; *LTP; †Morris water maze; ‡Brainstem trigeminal complex; §Open field test.

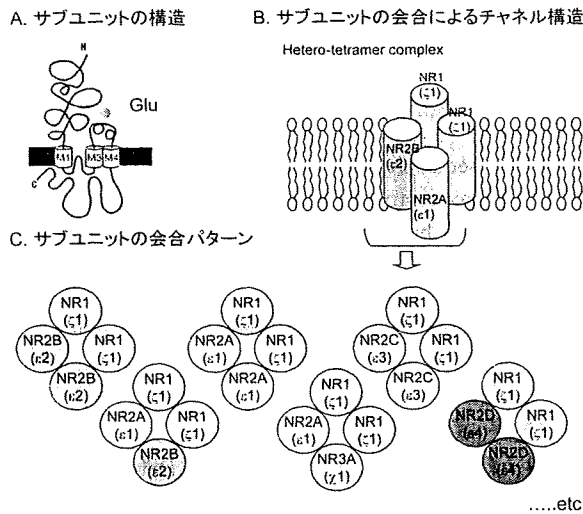


図1. NMDA型グルタミン酸受容体 (GluR) の構造

- A: NMDA型 GluR のサブユニット構造は、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞内側に C 末が存在する共通構造をとっている。
- B: NMDA 型 GluR は、必須サブユニットである GluR $\zeta 1$ (NR1) と、GluR $\epsilon 1-4$ (NR2A-2D) あるいは GluR $\chi 1-2$ (NR3A-B) といった可変サブユニットが 4 つ会合した 4 量体構造をとっている。
- C: 4 量体構造には、必須サブユニットと可変サブユニットの種々の会合パターンがあるとされている。

いったサブユニットが 4 つ会合した 4 量体 (複合体) 構造をとり (図 1-A, B)、イオンチャンネルとして機能しているが、種々のサブユニット会合パターンがあるとされている (図 1-C)。個々のサブユニットは、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞質側に C 末が存在する共通構造をとっている (図 1-A)。

GluR の生理的機能は多岐に渡り、さらに中枢神経系疾患の病態にも GluR は深く関与している³⁾。NMDA 型 GluR が中枢神経系疾患の病態に関与する機構には種々の病態が知られ、虚血性脳梗塞などに見られる① NMDA 型 GluR の興奮毒性による関与、てんかんなどで見られる② NMDA 型 GluR 発現量変化による関与、非ヘルペス性辺縁系脳炎などに見られる③ NMDA 型 GluR に対する自己抗体による関与、Rasmussen 症候群などに見られる NMDA 型 GluR が④細胞障害性 T 細胞のターゲットとなる場合などである。ここでは③④に関する我々の知見を中心に述べる。

抗 NMDA 型 GluR 抗体による疾患

1) 脳炎と自己抗体研究の歴史

脳炎に関する自己免疫の研究は、1960年に傍腫瘍性の辺縁系脳炎が報告されたことに始まるが⁴⁾、重急性の

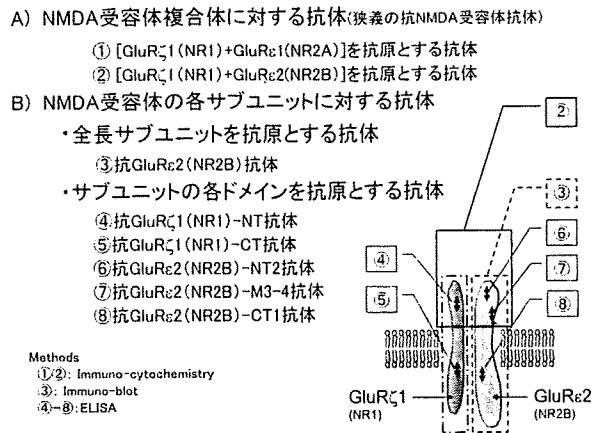


図2. NMDA型GluRに対する抗体の分類とその抗原認識部位現在測定されているNMDA型GluRに対する抗体とその抗原認識部位を示す。A:二種類のサブユニットを細胞表面に発現させて、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造を作らせて抗原とする抗NMDA型GluR複合体抗体(狭義の抗NMDAR抗体)と、B:各サブユニット分子を単独で抗原とする抗体がある。後者はさらに、サブユニット全長を抗原とする抗体と、サブユニットの一部のドメインのペプチドを抗原として用いた抗体がある。②の[GluR ζ 1(NR1)+GluRe2(NR2B)]を発現させたHEK細胞を抗原とする抗体は、GluR ζ 1 and or GluRe2の細胞外ドメインを抗原とする抗体である。③の抗GluRe2抗体は、GluRe2全長分子内のどこかを抗原とする抗体である。⑥の抗GluRe2-NT2抗体は、GluRe2分子の細胞外N末を抗原とする抗体である。

経過をとることが多い傍腫瘍性辺縁系脳炎に見つかった抗Hu抗体、抗Ma2抗体などの自己抗体は細胞内タンパクを抗原としていた⁵⁾。2001年に電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channel)に対する抗体(抗VGKC抗体)⁶⁾が、傍腫瘍性のみならず非傍腫瘍性辺縁系脳炎でも報告され、細胞表面タンパクを抗原とする自己抗体の研究が始まったが、抗VGKC抗体脳炎の多くは亜急性の経過を取る⁷⁾。2005年にはenolaseのamino terminalに対する抗体(抗NAE抗体)が橋本脳症に関連する自己抗体として報告された⁸⁾。急性脳炎では、2002年にNMDA型GluRe2(NR2B)に対する抗体(抗GluRe2抗体)が辺縁系脳炎を含む急性脳炎で⁹⁻¹¹⁾見つかり、2007年、卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎においてNMDA型GluR複合体(NR1+NR2AまたはNR2B)の細胞表面立体構造を抗原とする自己抗体が報告され¹²⁾、抗GluR抗体と急性脳炎との関係が注目されることとなった。

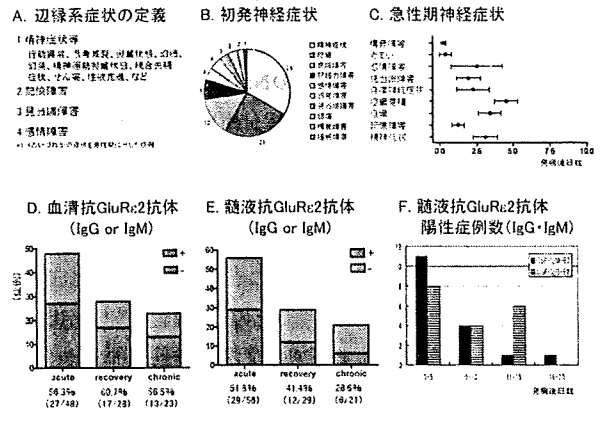


図3. 成人非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)の臨床症状と抗GluRe2抗体

A: 辺縁系症状の定義、1-4の症状のいずれかを意識障害の軽い急性期の段階で示した症例を辺縁系症状ありとした。B: NHALE症例の初発神経症状。C: NHALE症例の急性期神経症状の出現病日を、神経症状出現日をゼロ日として、平均±SEM(standard error of the mean)で示した。D: NHALE症例の血清での抗GluRe2抗体のIgG型またはIgM型が陽性となった比率を、急性期(0-20病日)・回復期(21-60病日)・慢性期(61病日以降)に分けて示した。急性期は48例中27例(56.3%)でIgGまたはIgM抗体が陽性であった。E: NHALE症例の髄液での抗GluRe2抗体陽性率を急性期・回復期・慢性期に分けて示した。F: NHALE症例の髄液抗GluRe2抗体が陽性となった病日をIgG型、IgM型ごとに示す。

2) NMDA型GluRに対する抗体の分類

NMDA型GluRが4つのサブユニットから成る多様性を有する複合体構造のため、NMDA型GluRに対する抗体という場合、多種の抗体が含まれる。抗体検出に用いる抗原から分類すると、A. 2種以上のサブユニットからなるNMDA型GluR複合体を抗原として検出する抗体、B. NMDA型GluR複合体を構成する個々のサブユニットを抗原として検出する抗体に大別される(図2)。AはDalmauらのNMDA型GluR複合体を認識する抗体で¹²⁾、日本では“抗NMDAR抗体”と呼ばれてきた。BのNMDA型GluRサブユニットを認識する抗体もNMDA型GluRを認識する抗体であり、広義の抗NMDA型GluR抗体である。ABあわせて“広義の抗NMDA型GluR抗体”と呼び、Dalmau抗体は抗NMDA受容体複合体抗体(狭義の抗NMDA型GluR抗体)と呼ぶことにする¹³⁾。

3) 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症と 抗 GluRe2 抗体

我々は、Rasmussen症候群でのNMDA型GluRサブユニット抗体のひとつである抗GluRe2(NR2B)抗体の経験を踏まえ^{10,11)}、急性脳炎症状を呈する症例でGluRe2サブユニット全長蛋白を抗原とする抗GluRe2抗体(図2-③)の検討を開始し、腫瘍を合併しない症例の中に抗GluRe2抗体が存在する症例を見出し、2001年に日本小児科学会分野別シンポジウムで報告した⁹⁾。その際の髄液抗GluRe2抗体陽性例は、IgA欠損症を有する症例で言動の異常から始まった非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症(non-herpetic acute limbic encephalitis, NHALE)の症例等であった。その後、感染が先行するNHALEなどの急性脳炎・脳症、感染が先行しない亜急性脳炎・脳症、橋本脳症などでも抗GluRe2抗体が存在する症例を見出した¹⁴⁾。

非傍腫瘍性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%に見られ、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(図3-D-F)¹⁵⁾。血液中にできた抗GluRe2抗体は、サイトカインなどの関与による血液脳関門の破綻を介して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4)¹⁵⁾。

非傍腫瘍性NHALEでの血清・髄液中抗GluRe2抗体のエピトープを解析するために、N末細胞外ドメイン(NT2)、膜貫通部分3-4間の細胞外ドメイン(M3-4)、C末細胞内ドメイン(CT1)のペプチドを合成し、それらを抗原としてELISA法により抗体を測定した(抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体)(図2-⑥⑦⑧、図5)。抗GluRe2抗体陽性のNHALEでは、GluRe2分子のN末・膜貫通部分3-4間・C末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluRe2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRe2抗体が産生されていた^{16,17)}。

4) 抗GluRe2抗体の病態機能

GluRe2(NR2B)サブユニット全長蛋白を抗原とする抗GluRe2抗体の作用機序を明らかにするために、我々はラット海馬スライス標本を用いて、GluRe2のN末側に対するウサギ抗体・Rasmussen症候群患者のIgG-

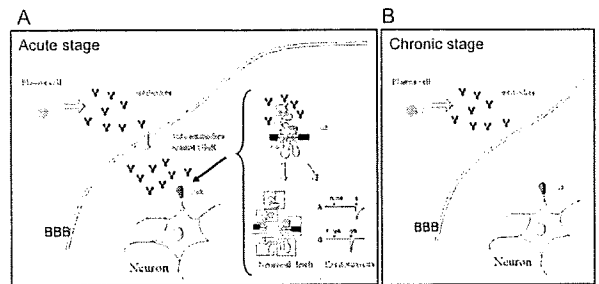


図4. 抗NMDA型GluR抗体とNHALEの病態

血液中にできたN末エピトープを有する抗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(A)、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下し(B)、症状が回復する病態を考えている。

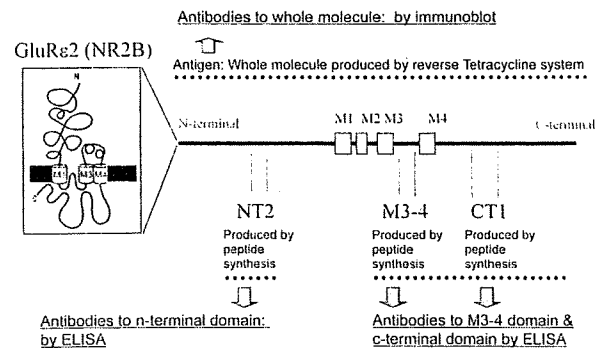


図5. GluRe2分子の構造と抗GluRe2抗体の抗原部位

血液中にできたN末エピトープを有する抗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(A)、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中で低下し(B)、症状が回復する病態を考えている。

GluRe2抗体の興奮性シナプス後電流(EPSC)への影響を検討したが、現在までのところ抗GluRe3抗体とは異なり、明らかな電気生理学的作用を見出せていない^{14,18)}。

一方、SLE患者の抗ds-DNA抗体は、GluRe2などの細胞外ドメインのN末にある283-287番目のアミノ酸配列(Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Gly)とds-DNAに分子相同性があるため、中枢神経系でNMDA型GluR(NR2A/2B)と交叉反応し、アポトーシスを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyで免疫した動物で、LPSやエピネフリンで血液脳関門(BBB)の透過

性を高めると、細胞外ドメイン抗体が中枢神経系に至り、行動や認知機能に影響が見られることが動物実験で示されている¹⁹⁻²¹⁾。NMDA型GluRの活性化があまりに過剰であると、Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction、nNOS-dependent toxic response、JNK-dependent toxic response、Rhoなどの働きで神経細胞がアポトーシスに陥ることが知られ²²⁾、抗GluRe2抗体による刺激が強いと神経細胞機能障害・細胞死が生じる可能性がある。一方、シナプスのNR2Bの活性化はPI3K-Akt pathway、cAMP-Responsive-Element-Binding protein (CREB)により神経保護に働くが、シナプス外のNR2Bの活性化はCREBの遮断、Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction、nNOS-dependent toxic response、JNK-dependent toxic responseなどを介して細胞機能障害・細胞死につながることを報告されている²³⁻²⁴⁾。成熟神経細胞ではNR2Bが主にシナプス外に分布することから²⁾、抗GluRe2 (NR2B)抗体により成熟神経細胞のNR2Bが強ク活性化されると細胞機能障害・細胞死につながることを想定される。また、NR2Aは成熟神経細胞ではシナプス・シナプス外ともに神経保護に作用するが、NR2Bは興奮毒性を介してアポトーシスに作用するデータがある²⁵⁾。この研究からも、抗GluRe2抗体により成熟神経細胞のNR2Bが強ク活性化されると細胞機能障害・細胞死につながることを想定される。

急性脳炎では、感染などをきっかけに、あるいは何らかの理由で血液中に以前からできていた幅広いエピトープを有する抗GluRe2抗体が、サイトカイン等により破綻したBBBを通過し、抗GluRe2抗体のうち、GluRe2-N末をエピトープとする抗体が、海馬扁桃核などの辺縁系のGluRe2の細胞外ドメインに作用し、辺縁系症状を起す可能性が想定できる。このような機序で、NHALEではBBBの脆弱な辺縁系の症状が初期に出現し、その後広汎な神経症状になることが予想される。

抗GluRe2抗体はNHALEを含むいろんな脳炎・脳症、中枢神経障害に見いだされ、特定の中枢神経疾患の診断マーカーではなく、GluR自己免疫介在性中枢神経障害を示唆する病態マーカーである。GluRe2は幅広く中枢神経系に分布しており、抗GluRe2抗体の到達する部位による症状の違い、抗GluRe2抗体の到達する濃度の違いによる神経機能障害の程度の違い(細胞機能障害～細胞死)が生まれ、複雑な臨床症状を形成しているものと考えている。

5) 卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と抗NMDA型GluR複合体抗体

2007年、卵巣奇形腫を伴う非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(Nonherpetic acute limbic encephalitis with ovarian teratoma, NHALE-OT)症例12例の血清・髄液中に、HEK細胞に発現させた[NR1+NR2B (NR2A)]のNMDA型GluR複合体とは反応するが、NR1あるいはNR2B (NR2A)単独サブユニットとは反応しない抗体が存在することが報告され、Antibodies to NR2B- and NR2A-containing heteromers of the NMDARと記載された¹³⁾。この抗NMDA型GluR複合体抗体は、autoimmune NMDAR-related encephalitisの原因とされ、狭義で“抗NMDAR抗体”と呼ばれてきた。抗NMDA型GluR複合体抗体検出抗原としては、[GluR ζ 1 (NR1)+GluRe1 (NR2A)]と、[GluR ζ 1+GluRe2]を発現させたHEK細胞が通常使われ、免疫細胞化学的に抗体の有無は判定される(図2の①と②)。

Dalmauらは、この方法により検出される抗体はGluR ζ 1やGluRe1またはGluRe2の単独サブユニットとは反応せず、複合体の細胞外立体構造を認識している特殊な bispecific antibodyのような抗体と、当初は考えていたようであるが、GluRe1・GluRe2などのサブユニットはHEK細胞表面に単独では発現できないこと^{3, 26)}を考慮していなかったための誤解が含まれていた。つまり患者抗体が単独サブユニット発現HEK細胞と反応せず陰性であっても、そのサブユニットをエピトープとしないとは言えなかったのである。たとえばGluR ζ 1 (NR1)またはGluRe2 (NR2B)を単独発現させたHEK細胞とは反応しないが、[GluR ζ 1+GluRe2]を発現させたHEK細胞と反応する抗体であれば、GluR ζ 1サブユニットの細胞外ドメイン、GluRe2サブユニットの細胞外ドメイン、またはその両方のサブユニットの細胞外ドメインを、エピトープとしている可能性がある^{13, 14, 27)}。

2008年7月、我々はDalmauにより抗NMDA型GluR複合体抗体陽性と診断された5症例(NHALE-OT、3例；OTなし、1例；OT不明、1例)の髄液について抗GluRe2抗体(図2-③)を検討し、5例全例で検出でき、抗NMDA型GluR複合体抗体の一部はサブユニットのひとつであるGluRe2をエピトープとしていることを報告した²⁶⁾。その後さらに我々は、19例のNHALE-OTの急性期髄液についてNMDA型GluRに関する抗体を検討し、抗GluRe2抗体(図2-③)は40.0%の症例で陽性、抗GluR

ϵ 2-NT2抗体(図2-⑥)は69.2%の症例で陽性、Dalmauらの測定による抗NMDA型GluR複合体抗体(図2-②)は90.9%の症例で陽性であることを報告した²⁷⁾。よってNHAE-OT症例の少なくとも2/3はGluRe2のN末を認識する抗体を有しており、抗NMDA型GluR複合体抗体の多くがGluRe2サブユニットのN末をエピトープとしていると推測される。抗NMDA型GluR複合体抗体の陽性率が約90%と高いのは、GluRe2の細胞外ドメインのみならず、GluR ζ 1の細胞外ドメインに対する抗体も検出できるためかもしれない(図2)。NHAE-OTではGluRe2のみならず、GluR ζ 1の細胞外ドメインをエピトープとする抗体など、複数のNMDA型GluRサブユニットをエピトープとする抗体が存在する可能性がある。

2008年Lancet Neurology12月号で、DalmauらはNHAE-OTの症例を含む抗NMDA型GluR複合体抗体陽性例100例を検討し、抗NMDA型GluR複合体抗体の多くがNR1(GluR ζ 1)の細胞外ドメイン(N末25-380)をエピトープとする抗体で、これらの抗体が中枢神経系で産生され、ニューロンのNMDA型GluRの細胞表面発現を可逆的に減じることを報告した²⁸⁾。つまり、Dalmauの抗NMDA型GluR複合体抗体も、複合体立体構造を抗原とする特異な抗体というより、他の抗体と同じくサブユニット(NR1 and or NR2?)をエピトープとしているということになりそうである。Dalmauらのこの考察に対して、Vincentらは中枢神経系優位にこの抗体が産生されているとは言えないのではないかとコメントしている²⁹⁾。

2007年当初、抗NMDA型GluR複合体抗体は傍腫瘍性特に卵巣奇形腫に伴う自己抗体とされていたが、陽性例の40%は腫瘍が見つからない症例となってきており²⁸⁾、そのような症例報告も増加している¹⁴⁾。また、脳炎以外でも抗NMDA型GluR複合体抗体が見つかるようになっていて³⁰⁾、抗GluRe2抗体と同じく疾患の特異的な診断マーカーではなさそうである。Dalmauらの抗NMDA型GluR複合体抗体は、NMDA型GluRサブユニットに対する抗体の測定と合わせて、今後検討されていくものと思われる。

NMDA型GluRが細胞障害性T細胞の標的となる疾患

1) 細胞障害性T細胞

自己免疫性神経疾患において細胞障害性T細胞(cytotoxic T cells, CTL)が重要な役割を果たしている

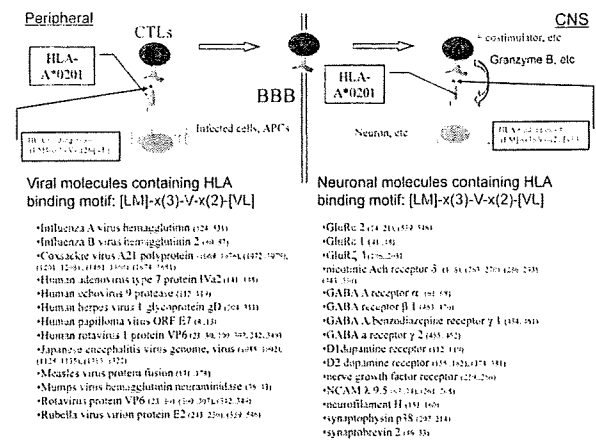


図6. 感染賦活細胞障害性T細胞の中枢神経系での交叉免疫反応

HLA-A*0201の結合モチーフは[LM]-x(3)-V-x(2)-[VL]であり、インフルエンザウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルスなどの構成蛋白に、このモチーフが存在する。一方、神経分子の中にもこのモチーフを有するものがGluRe1、GluRe2を始めとして多数存在する。

場合がある。CTLはヒトの細胞の表面に発現したHLA-class Iおよびその上に結合したペプチドを認識することで標的細胞を定め、GranzymeBなどを分泌することで標的細胞をアポトーシスなどによる細胞死に導き、本来は感染防御、腫瘍免疫に関与している(図6)。しかしCTLのT細胞受容体によるHLA-class Iおよびその上に結合したペプチドの認識にはdegeneracyがあり自己抗原提示細胞との反応が起こりうる。

2) Rasmussen 症候群

1958年にRasmussenらが、術前には予期し得なかった限局性脳炎の組織所見を有する難治部分てんかん手術症例を3例報告したのが本症候群研究の始まりである³¹⁾。Rasmussen症候群は、神経症状のない健常者に何らかの先行感染症(上気道炎・急性扁頭炎など)があった後に限局性に慢性炎症が起こり、初期には意識障害などの急性脳炎症状は通常示さないが、てんかん発作が難治に経過、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患である^{15, 32-34)}。

1991年にRogersらがAMPA型GluRのGluR3に対する自己抗体が患者血清中に存在することを報告して以来³⁵⁾、自己免疫学的見地からの病態研究が始まった。現

在では、CTLの役割が発病には重要であるとされてい^{10, 36, 37)}、我々の検討では、Rasmussen症候群患者の血清Granzyme Bは対照と有意差は認めないが、髄液Granzyme Bは有意に本症候群が高値で(Mann-Whitney's U test, p=0.0005)、中枢神経系内に進入したCTLが、HLA class I抗原と同時に何らかの中枢神経系内抗原を認識してGranzyme Bを分泌し、神経系に障害をもたらしていることが分かった³⁷⁾。我々は、感染により感作を受けたNaïve T cellsが活性化してEffector T cellsになり、BBBを超えて中枢神経系に進入し、CTLは交差反応可能な神経分子ペプチドをHLA-class I上に提示する神経細胞等を認識し、Granzyme Bなどを分泌して、アポトーシスを誘導する。その結果、神経分子の断片化が起り、中枢神経系で自己抗体産生やサイトカイン分泌が起り、さらにはmembrane attack complex (MAC)などが形成され、中枢神経系病変が形成されると考えている(図7)^{15, 33, 34, 37)}。

3) Rasmussen症候群CTLのHLA class I認識

我々は、Rasmussen症候群CTLの交差免疫反応を規定しているHLA class I抗原をゲノムタイピングで検討したところ^{38, 39)}、A*2402、A*0201、A*2601、B*4601の

相対危険度が比較的高かった。HLA-A*0201を例にとると、結合するモチーフは[LM]-x(3)-V-x(2)-[VL]というアミノ酸配列で、データベース(Genome Net: <http://www.genome.jp/>)を検索するとインフルエンザウィルス、コクサッキーウィルス、アデノウィルスなどの構成蛋白に、このモチーフが存在する(図6)³⁹⁾。一方、神経分子の中にもこのモチーフを有するものがGluRe1(NR2A)、GluRe2(NR2B)を始めとして多数あり、ウィルス感染で活性化されたCTLがBBBを超えて中枢神経系に進入すると、costimulatorなどが存在する環境下ではT細胞受容体(TCR)のdegeneracyによって、交叉反応する神経分子を発現した神経系細胞をアポトーシスさせることが理論上可能である。HLA-B*4601を例にとると、結合するモチーフはx-[M]-x(5-7)-[Y/F]というアミノ酸配列で、ウィルスタンパクにも神経分子にもこのモチーフが存在し、交叉反応が可能と推定される³⁹⁾。

我々は、Rasmussen症候群のCD8⁺T細胞がNMDA型GluRに共通したペプチドやGluRe2分子に特異的なペプチド刺激によりGranzyme Bを分泌することを、ELISPOT法を用いて見出しており、NMDA型GluR発現細胞のNMDA型GluRペプチド提示HLAが、Rasmussen症候群CTLの標的となっている。Rasmussen

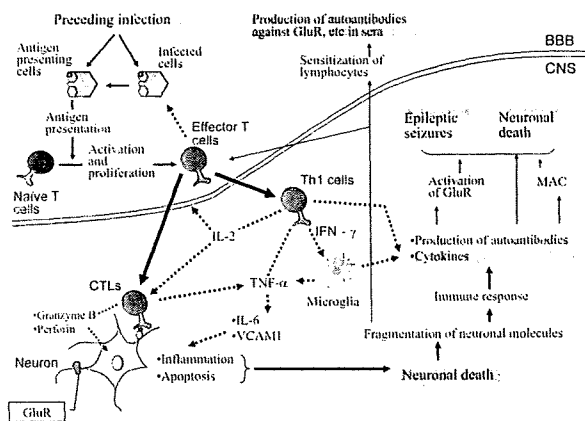


図7. Rasmussen症候群の免疫病態仮説
末梢で感染等により活性化されたEffectorCD8⁺T細胞・CD4⁺T細胞が、血液脳関門を通過しCNSに入り、HLA class I/class II・T細胞レセプター依存性に神経細胞等にアポトーシス・サイトカインによる障害を起す。その結果、変性したGluR等に対してCNS内で抗神経抗体が作られ、その抗体も何らかの役割を病態に果たしているものと推定している。

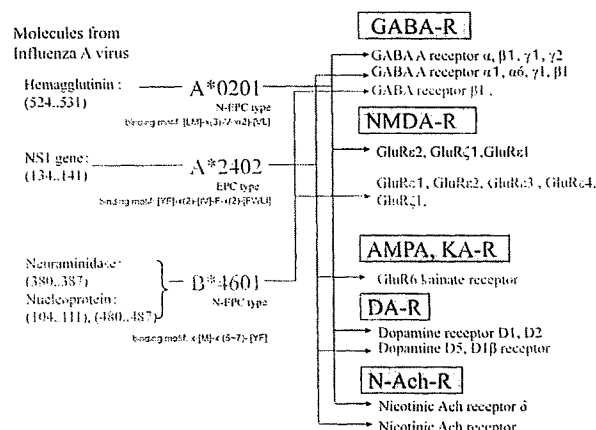


図8. Rasmussen症候群のHLAによる臨床的異質性仮説
各HLAにおけるインフルエンザAウィルス構成タンパクと免疫交叉反応し得る神経分子を示す。非EPC型Rasmussen症候群に多いA*0201では、[LM]-x(3)-V-x(2)-[VL]が結合するモチーフで、インフルエンザAウィルスのHemagglutininの524-531のペプチドが結合でき、GABA受容体のα、βなどの構成ペプチドも結合できるものがあることを示す。

症候群の発病あるいは経過中の発作の悪化などに、感染症が関与するメカニズムが納得でき、さらに感染により1次的に発作が改善するメカニズムもCTLのdegeneracyによる拮抗作用で説明がつく。

インフルエンザウイルス感染に伴うRasmussen症候群の場合で、データベースによるモチーフ解析を行うと、HLAの違いにより、インフルエンザウイルス分子由来タンパクと神経分子の交叉反応しうる組み合わせに違いが出てくる。A*2402ではGABA_A受容体・AMPA型GluR・カイニン酸型GluR・ドパミン受容体・N-アセチルコリン受容体を発現している神経細胞が、A*0201ではGABA_A受容体・NMDA型GluR・ドパミン受容体・N-アセチルコリン受容体を発現している神経細胞が、B*4601ではGABA_A受容体・NMDA型GluRを発現している神経細胞が、Granzyme Bで障害されやすいことに理論上推定され、同じRasmussen症候群の場合でもEPCがあったり、なかったりと個人差があることを、説明できるかもしれない⁴⁸⁾。

4) Rasmussen症候群のペプチド治療

糖尿病などでは、T細胞が認識する抗原ペプチドにアミノ置換を導入したAPL(altered peptide ligands)に対するT細胞応答の研究により、T細胞が認識するペプチドとその後のT細胞応答は、決して単一ではなく多様であることが明らかとなっている⁴⁹⁾。症例ごとに、APLを色々作成し、ELISPOTで本来の野生型ペプチドによるT細胞増殖・サイトカイン産生を抑制できるAPLが見つかれば、Rasmussen症候群の発病後の感染による悪化や発作重積による退行を防ぐことができるかもしれない。

NMDA型GluRの発現量変化による疾患

1) 大脳皮質形成異常

皮質形成異常は局在関連性てんかんなどの原因として有名で、難治な薬剤抵抗性のてんかんを来す。ラット胎児脳に凍結損傷を加えて作る皮質形成異常モデルにおいては、NMDA型GluRサブユニットの内のNR2B、glutamate/aspartate transporter (GLAST)の発現が増加していることが明らかとなっている⁴¹⁾。NR2Bの増加はニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性がある。

皮質形成異常による難治てんかん症例のヒト外科切除組織での解析でも、NR2BとNR1サブユニットからなるNMDA型GluR複合体がPSD-95と会合増加しているこ

とが分かっており⁴²⁾、NR2Bの興奮性獲得における役割が推定される。

2) 内側側頭葉てんかん

成人の難治てんかんの代表格である内側側頭葉てんかんは海馬ニューロンの脱落とグリアの増殖を特徴とするが、小児期の有熱けいれん重積後数年以上経過して、てんかん原性が獲得される。その過程にはシナプス再構成、GABA作動性介在ニューロンの機能低下などの神経ネットワークの変化による興奮性の獲得が関与しているとされている。興奮性ループが海馬歯状回にできると歯状回から内嗅皮質などへの興奮性の拡がりが見られるようになり、臨床的てんかん発作が観察されるようになる。これらの過程にはc-fosなどの最初期遺伝子、NGF・BDNFなどの成長因子、Fynなどの非受容体型チロシンキナーゼなどが関与している⁴³⁾。

内側側頭葉てんかんヒト脳外科切除組織での解析では、NR2BとPSD-93の発現が増加していることが分かっており⁴⁴⁾、NR2Bの興奮性獲得における役割が推定される。

NMDA型GluRの機能低下による疾患

統合失調症は思春期青年期主体に0.8%の発生率を示す疾患で、幻覚・妄想などの陽性症状と、引きこもり・感情鈍麻などの陰性症状を特徴とするが、NMDA型GluRの遮断薬は陰性・陽性両方の症状を示すことが知られており、NMDA型GluR伝達の機能低下が病態に関与しているという説がある。詳しくは文献を参照されたい⁴⁵⁾。

NMDA型GluRの興奮毒性による疾患

高濃度グルタミン酸によりNMDA型GluRが過剰に刺激され、Ca²⁺イオンが細胞内に流入し神経細胞死が起こるメカニズムが、虚血性脳梗塞、外傷性脳障害、ALSなどに関与するとされている。詳しくは文献を参照されたい¹⁶⁻⁵⁰⁾。

むすび

NMDA型GluRは記憶学習などの生理的な機能に不可欠のみならず、様々な機序で様々な疾患の病態に関与しており、重要な分子である。急性脳炎・脳症での抗NMDA型GluR抗体の意義の研究は、非傍腫瘍性群での抗GluRe2抗体、卵巣奇形腫を合併する傍腫瘍群での抗NMDA型GluR複合体抗体の発見から、今始まったこ

ろであり、今後治療法開発に向けて、大きな進歩が期待される。

謝 辞

このような特集を書かせていただく機会をお与えいただいた第21回日本神経免疫学会会長楠進先生ならびに、貴重な検体をお送りいただいた日本神経免疫学会の諸先生方に深謝申し上げます。この研究は、精神神経研究委託費(19A-6)、文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(No. 21591342)、厚生労働科学研究補助金(H20-こころ-一般-021)、国立病院機構政策医療ネットワーク研究Iなどの支援を得た。

文 献

- 1) 森 寿, グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能, 生化学, 2005;77:619-629.
- 2) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al., NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:18769-18774.
- 3) 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, 30. てんかん, 小児内科特集号, 2009;41:728-734.
- 4) Brierley J. B., Corsellis J. A. N., Hierons R., Nevins S., Subacute encephalitis of later adult mainly affecting the limbic areas. *Brain.* 1960;83:357-368.
- 5) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007;13 (5):261-271.
- 6) Buckley C, Oger J, Clover L, et al., Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2001;50 (1):73-78.
- 7) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al., Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J, Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004;127:701-712.
- 8) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2005;162:130-136.
- 9) 高橋幸利, 小児期の中枢神経系感染症による難治てんかんにおける抗GluR ϵ 2自己抗体の存在, 日本小児科学会誌 2002;106:1402-1411.
- 10) 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.
- 11) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and Cell-mediated Autoimmunity to NMDA-type GluR ϵ 2 in Patients with Rasmussen's Encephalitis-and Chronic Progressive Epilepsia Partialis Continua, *Epilepsia.* 2005;46 (Suppl. 5):152-158.
- 12) Dalmau J, Tu " zu " n E, Wu H, et al., Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 61:25-36, 2007.
- 13) 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 今井克美, 久保田裕子, 抗NMDA受容体複合体抗体と抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体. 最新医学 2009;64:1520-1526.
- 14) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 他, 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明, *Annual Review 神経* 2010, 印刷中.
- 15) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 松田一己, ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 2008;48:163-172.
- 16) 高橋幸利, 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(H20-こころ-一般-021)総括・分担研究報告書, p1-50, 2009年3月発行.
- 17) 高橋幸利, 急性非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗GluR ϵ 2抗体のエピトープの検討, 平成20年度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(H20-こころ-一般-021)総括・分担研究報告書, p59-67, 2009年3月発行.
- 18) 高橋幸利, 高木佐知子, 西村成子, 角替央野, てんかんと抗NMDA受容体抗体. *Clinical Neuroscience.* 2006;24 (2):219-221.
- 19) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al., A

- subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001;7:1189-1193.
- 20) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al., Diamond B, Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:19854-19859.
- 21) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, et al., Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:678-683.
- 22) Paradia S, Hardingham GE. The dichotomy of NMDA receptor signaling. *Neuroscientist.* 2007;13:572-579.
- 23) Hardingham, GE, Fukunaga Yuko, Bading H. *Nature Neuroscience.* 2002;5:405-414.
- 24) Hardingham, GE, 2B synaptic or extrasynaptic determines signaling from the NMDA receptor. *J Physiol.* 2006;572:614-615.
- 25) Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al., NMDA Receptor Subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo. *The Journal of Neuroscience.* 2007;27:2846-2857.
- 26) Takahashi Y, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis. *Annals of Neurology.* 2008;64:110-111.
- 27) 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 抗 GluR 抗体と脳炎, *神経内科* 2008;69:350-358.
- 28) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al., Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR, Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-1098.
- 29) Vincent A, Bien CG., Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-1098.
- 30) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al., Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol.* 2009;66(4):458-464.
- 31) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology.* 1958;8:435-445.
- 32) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al., Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain.* 2005;128:454-471.
- 33) 高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美, 他, 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・ラスマッセン症候群, *小児内科* 2009;41:445-449.
- 34) 高橋幸利, 山崎悦子, 松田一己, 「大脳白質をめぐる—画像と最新の知見」B.大脳白質の変化・病変、7) 炎症, a. Rasmussen 脳炎, *Clinical Neuroscience*, 印刷中.
- 35) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science.* 1994;265:648-651.
- 36) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, et al.: Destruction of neurons by cytotoxic T cells: A new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann. Neurol.* 2002;51:311-318.
- 37) Takahashi Y., Mine J., Kubota Y., Yamazaki E., Fujiwara T., A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia.* 2009;50:1419-1431.
- 38) Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology.* 2006;1:291-302.
- 39) Takahashi Y., Matsuda K., Kubota Y., et al., Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I. *Clinical & Developmental Immunology.* 2006;13(2-4):381-387.
- 40) 西村泰治, 「T 細胞クローンの抗原認識と応答の多様性; APL を用いた研究により明らかとなった T 細胞応答の本質」, *実験医学増刊号「免疫研究の新たな展開」*, 笹月健彦監修, 羊土社(東京) 17(12):124-136, 1999 年.
- 41) Takase K, Shigeto H, Suzuki SO, Kikuchi H, Ohyagi Y, Kira J., Prenatal freeze lesioning produces epileptogenic focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2008;49(6):997-1010.
- 42) Ying Z, Bingaman W, Najm IM. Increased numbers of coassembled PSD-95 to NMDA-receptor subunits