

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班  
平成 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】免疫介在性機序による小脳失調症

【演 者】田中 恵子

【所 属】金沢医科大学神経内科学

【要 約】

免疫学的機序により小脳失調症を生じる疾患には、感染後性に生じる小脳炎や脱髄疾患、傍腫瘍性神経症候群、自己免疫性脳症など様々な病態がある。このなかで、特に自己抗体の関与が大きい一群に焦点をあてる。

自己抗体が介在する場合、その対応抗原の局在により、抗体の病態への関わりや、免疫療法に対する反応性、予後などが異なるため、細胞内抗原を標的とする場合と細胞表面抗原を標的とする場合を分けて考えることが重要である。

1. 細胞内抗原に対する抗体を生じる群

このグループの多くは、潜在する悪性腫瘍を有し、腫瘍組織が免疫反応の引き金となって抗体が産生されるものであり、腫瘍の種類と神経症状に一定の関連をもって特徴的な自己抗体を生じる。この中で、小脳失調を主徴とするものの代表は、子宮癌・卵巣癌・乳癌を有する中高年女性に生じる亜急性小脳変性症（paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD）であり、抗 Yo 抗体が検出される。一般に、数日から数週で高度の失調症状が進行し、この時点では小脳 Purkinje

細胞が高度に脱落しているため、各種免疫療法や腫瘍に対する治療を行っても、失調症状の改善が得られないことが多い。本症では神経症状発現当初から Purkinje 細胞に結合する抗 Yo 抗体が高力価で検出される。しかしながら、抗体そのものの神経症状への関与は少なく、Yo 抗原特異的な T 細胞による細胞傷害性機序が作用していると考えられる。

このほか、肺癌が背景となる抗 Hu 抗体陽性小脳失調症、乳癌などの関与が大きく抗 Ri 抗体が陽性で opsoclonus-myoclonus を伴う小脳失調症などもよく知られる。

2. 細胞表面抗原に対する抗体を生じる群

この一群では悪性腫瘍が見いだせない例が多く、自己免疫疾患として categorize される場合が多い。通常、抗体除去および産生抑制を目的とした免疫療法に反応して神経症状の改善が得られ、再発例はあるものの比較的予後は良好である。この群で検出される自己抗体は、細胞表面に立体構造を保って発現される受容体やチャンネルを標的としており、抗体の検出も、生細胞にこれらの機能蛋白を発現させて血清・髄液を反応させる cell-based

assay 法が用いられる。一部の抗体については病態モデルの作成に成功しており，抗体が病変形成に直接的な関与があることが明らかにされている。

この中で，voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体や N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体は脳症の一部症状として小脳失調が生じるものであるが，Lambert-Eaton 筋無力症候群（LEMS）との関連が強いことで知られる voltage-gated calcium channel (VGCC) 抗体は LEMS の合併がない小脳失調症でも出現することがある。

3. 小脳失調症の一群で新たに検出された抗体  
小脳 Purkinje 細胞は大きなニューロンであり，シナプス形成数が最も多いため，抗体反応の標的になりやすいと考えられている。近年，原因不明の孤発性小脳失調症例で自己抗

体の存在が相次いで報告され，それまで小脳変性症として長期の経過を辿っている症例で免疫療法が奏功して失調症状の改善が得られた例が報告されている。gliadin, glutamic acid decarboxylase (GAD), contactin-associated protein (CASPR)-2, Homer-3, metabotropic glutamate receptor 1 などに対する抗体が報告されているが，それぞれの抗体の疾患特異性についてはまだ議論があり，同一症例に複数の抗体が併存し multiple autoimmunity-hyperimmune state と考えられる場合もあることから，個々の抗体の病態への関与についてはさらなる検討が必要である。しかしながら，力価の高い自己抗体の存在は炎症病態を示唆することから，変性性小脳失調症と鑑別が困難な場合，治療反応性への期待を込めて，積極的に自己抗体の検出を試みることは重要と考えられる。

【参考資料】

## 自己抗体陽性脳症・小脳失調症

### 細胞内抗原に対する抗体陽性群

#### 傍腫瘍性

Yo 抗体群 (卵巣・子宮・乳癌)  
Hu 抗体群 (肺小細胞癌)  
R 抗体群 (乳癌・肺小細胞癌)  
M a2 抗体群 (精巣癌)  
CRM P-5 抗体群 (肺小細胞癌)

### 細胞表面抗原に対する抗体陽性群

#### 自己免疫性

GAD 抗体群 (小脳失調, Stiff-person 症候群)  
mGluR1 抗体群 (小脳失調)  
VGCC 抗体群 (LEMS, 小脳失調)  
Caspr2 抗体群 (小脳失調, 辺縁系脳炎, neuromyotonia)  
Homer-3 抗体群 (小脳失調)