

される。確定診断は各自己抗体の測定による。

2012/03/06-1-2-15.pdf) を参照願いたい。

X. 治療の進め方

まず、辺縁系脳炎の病因として多い HSV を念頭にアシクロビルを開始し、HSV 感染が否定できた時点で中止し、ステロイドパルス治療や免疫グロブリン (IVIg) 治療や血漿交換といった免疫調節治療を行う。卵巣奇形腫が合併する場合は、早期の核出術が病勢を好転させることがある。

XI. 治療効果判定と治療方針の変更

意識レベル、けいれん発作頻度や脳波などを参考に治療を進める。難治例ではリツキシマブ、シクロホスファミドなどの使用を Dalmau らは記載している⁸⁾。

XII. 合併症とその対策

自律神経系の障害として、呼吸不全や循環障害、DIC、肺炎などの合併症がある。

XIII. 予 後

急性期入院日数は、以前の調査では平均 86.8 ± 149.3 日で長期の入院を余儀なくされていたが、最近の調査では 68.6 日と短縮してきていて、診断・治療法が普及してきたためと思われる。一次性脳炎に比べて生命・ADL 予後は良いが、成人での調査では日常生活活動 (ADL) 障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約 30% の症例にみられるのに対し、記憶の面での後遺症が 60% 程度と高頻度に残る。詳しくは研究班の HP (<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/>

XIV. 予防法とその効果

現在のところ、予防法は確立されていない。

Key Points

- ① NHALE の多くは自己免疫介在性の脳炎で、診断は臨床症状と自己抗体による。
- ② 自己抗体としては抗 NR 抗体が頻度的に重要である。
- ③ 急性期はけいれん重積などにより重篤であっても、長期経過してからでも回復が期待できるので、綿密な治療を続ける必要がある。

文献

- 1) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevins S : Subacute encephalitis of later adult mainly affecting the limbic areas. *Brain* 83 : 357-368, 1960
- 2) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他 : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 34 : 1083-1088, 1994
- 3) 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* 223 : 295-296, 2007
- 4) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 他 : 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* 62 : 827-837, 2010
- 5) 高橋幸利 : 「自己免疫性脳炎 Up-to-date」グルタミン酸受容体抗体の意義. 脳と発達 (印刷中)
- 6) 高橋幸利 : 自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム. *臨床神経学* 52 : 836-839, 2012
- 7) Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al : Causality in acute encephalitis : defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 138 : 783-800, 2010
- 8) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10 : 63-74, 2011

* * *



グルタミン酸受容体自己抗体

Antibodies to the Glutamate Receptor

高橋 幸利^{1,2)} 保立 麻美子¹⁾ 植田 佑樹¹⁾ 山口 解冬¹⁾
那須 裕郷¹⁾

Yukitoshi Takahashi^{1,2)}, Mamiko Hotate¹⁾, Yuki Ueda¹⁾, Tokito Yamaguchi¹⁾,
Hirosato Nasu¹⁾

Abstract

Glutamate receptors (GluRs) are classified into metabotropic GluRs and ionotropic GluRs. Ionotropic GluRs include the alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-type, kainate (KA)-type, and *N*-methyl-D-aspartate (NMDA)-type GluRs (NRs).

Antibodies to the NRs have been detected using immunoblot, cell-based assays, and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). In patient with non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis (NHAE), antibodies against GluN2B (GluR ϵ 2) and GluN1 (GluR ζ 1) are detected in the sera and CSF. In addition to the antibodies to NRs detected by ELISA, antibodies to an NR-complex detected by cell-based assay are found, not only in CSF from NHAE, but also in CSF from epilepsy, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), etc. Antibodies to NRs internalize mainly extra-synaptic NRs, and dissociate the connection between GluN2A and Ephrin-B2 receptor at the synapse. IgG fractions containing antibodies to NRs decrease apoptosis of cultured neurons.

Antibodies to AMPA-type GluRs have been detected by immunoblot, cell-based assay and ELISA. In Rasmussen syndrome, antibodies against GluA3 (GluR3) were found to be the primary pathological factor. However the antibodies did not cause Rasmussen syndrome in mice models. These antibodies have been shown to cause excitotoxicity through GluA3, complement-dependent cytotoxicity, etc. Antibodies to GluA1/GluA2 in paraneoplastic limbic encephalitis modulate expression and localization of GluA1/GluA2 at the synapse.

Antibodies to metabotropic GluRs have been detected using cell-based assays in patients with Hodgkin's lymphoma. Passive transfer of the IgG fraction from patients having antibodies to metabotropic GluR1 causes ataxia in mice.

Key words : NMDA-type glutamate receptor, GluR ϵ 2 (GluN2B and NR2B), GluR ζ 1 (GluN1 and NR1), acute limbic encephalitis, ovarian teratoma.

はじめに

抗グルタミン酸受容体抗体はグルタミン酸受容体 (glutamate receptor : GluR) に対する抗体で, 1994 年に alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-

propionic acid (AMPA) 型 GluR の 1 つのサブユニットである GluA3 (GluR3) に対する抗体が Rasmussen 症候群で報告されたのが, 疾患との関わり研究の始まりである¹⁾。2002 年になると筆者らは, *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型 GluR (NR) の 1 つのサブユニットである GluN2B (GluR ϵ 2) に対する抗体 (抗

1) 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, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan

2) 岐阜大学医学部小児病態学 Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine

Table 1 神経細胞表面抗原に対する抗体と脳炎の特徴

	抗 NMDAR 抗体	抗 LGI1 抗体	抗 Caspr2 抗体	抗 GABA _B R 抗体	抗 AMPAR 抗体	抗 GAD 抗体	抗 GlyR 抗体	抗 NAE 抗体
好発年齢(歳)	6~39 (Mean 26.5)	30~80 (Median 60)	46~77 (Median 60)	24~75 (Median 62)	38~87 (Median 60)	若い成人女性		28~85 (平均 58)
性	小児:男>女 成人:男<女	65%男	85%男	男=女	90%女性	女性		81%女性
臨床症状	急性に, 言動異常, 記憶障害, 他	亜急性, 急性に, 記憶障害, てんかん発作	Morvan 症候群	記憶障害, てんかん発作	記憶障害	てんかん, 軽度認知障害	筋強剛, ミオクローヌス, 驚愕反応	急性脳症>精神病型>小脳失調型
検査	50% MRI 病変	84% MRI 病変, 60% 低 Na 血症	40% MRI 病変	66% MRI 病変	90% MRI 病変	抗 GAD 抗体 > 1,000 U/mL		100% TPO 抗体, MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	稀	胸腺腫など	60% 肺小細胞癌	70% 肺癌など	稀	報告なし	
抗体予後	IgG1 主体 比較的良好, 再発あり	IgG4>IgG1 単相性	IgG4>IgG1 腫瘍に依る	IgG1 主体 不良	? 再発	IgG1 主体 慢性経過	IgG1 主体 免疫治療有効例	ステロイド有効

[略語] NMDAR: NMDA 型グルタミン酸受容体, LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, Caspr2: contactin-associated protein 2, GABA_BR: γ-アミノ酪酸 B 受容体, AMPAR: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, GAD: グルタミン酸脱炭酸酵素, GlyR: グリシン受容体, NAE: N-terminal α-enolase
Lancaster E, et al: Neurology 77: 179-189, 2011; Vincent A, et al: Lancet Neurol 10: 759-772, 2011; 米田 誠: BIO Clinica 24: 1199-1205, 2009 より引用して改変作成

GluRε2 抗体) の存在を, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) を含む脳炎症例で報告し²⁾, 2003 年には抗 GluRε2 抗体の Rasmussen 症候群でのデータを報告した³⁾。

2007 年になると, Dalmau ら⁴⁾ は NMDA 型 GluR 複合体抗体の卵巣奇形腫を伴う急性辺縁系脳炎 (NHALE-OT) における報告を行い, NMDA 型 GluR の脳炎における意義が注目されることとなった。2009 年には抗 GluA1/GluA2 抗体が傍腫瘍性辺縁系脳炎で報告され⁵⁾, 抗 GluR 抗体の疾患との関わりが広がってきている。

現在では 8 種類以上の自己抗体介在性の脳炎 (脳症) が知られているが (Table 1), 英国での前方視的疫学調査によると, 脳炎の原因は単純ヘルペス脳炎 (19%) > 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) (11%) > 抗 NMDA 型 GluR 抗体脳炎 (4%) > 水痘-帯状疱疹ウイルス脳炎 (4%) > 抗 VGKC 抗体脳炎 (3%) の順で, 自己抗体の関係する脳炎では抗 NMDA 型 GluR 抗体によるものが多いとされる⁶⁾。本稿では抗 GluR 抗体の中の抗 NMDA 型 GluR 抗体についての知見を中心に述べる。

I. 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^{7,8)}。イオンチャネル型 GluR は薬理学的に NMDA 型と non NMDA 型に分かれ, 後者は AMPA 型とカイニン酸型に分類される。イオンチャネル型 GluR には多数のサブユニットがあり, 各サブユニットは N 末が細胞外にあり, 3 つの膜貫通部分を経て C 末は細胞内にある共通構造であるが (Fig. 1 A), 分子多様性が存在する (Table 2)。

命名法が複雑で, マウスの遺伝子解析からの命名 (GluRε1 など) とラットの遺伝子解析からの命名 (NR2A など), 2009 年に改訂された International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) の命名法 (GluN2A など) があるが, ヒト, 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 GluN1 (ε1) (NR1) と, GluN2A-D (ε1-4) (NR2A-2D) あるいは GluN3A-B (χ1-2) (NR3A-3B) といったサブユニットが 4 つまたは 3 つ会合した四量体または三量体 (複合体) 構造をとり (Fig. 1 B, C), イオンチャネルとして機能しているが (Fig. 1 D), 種々のサブユニット会合バ

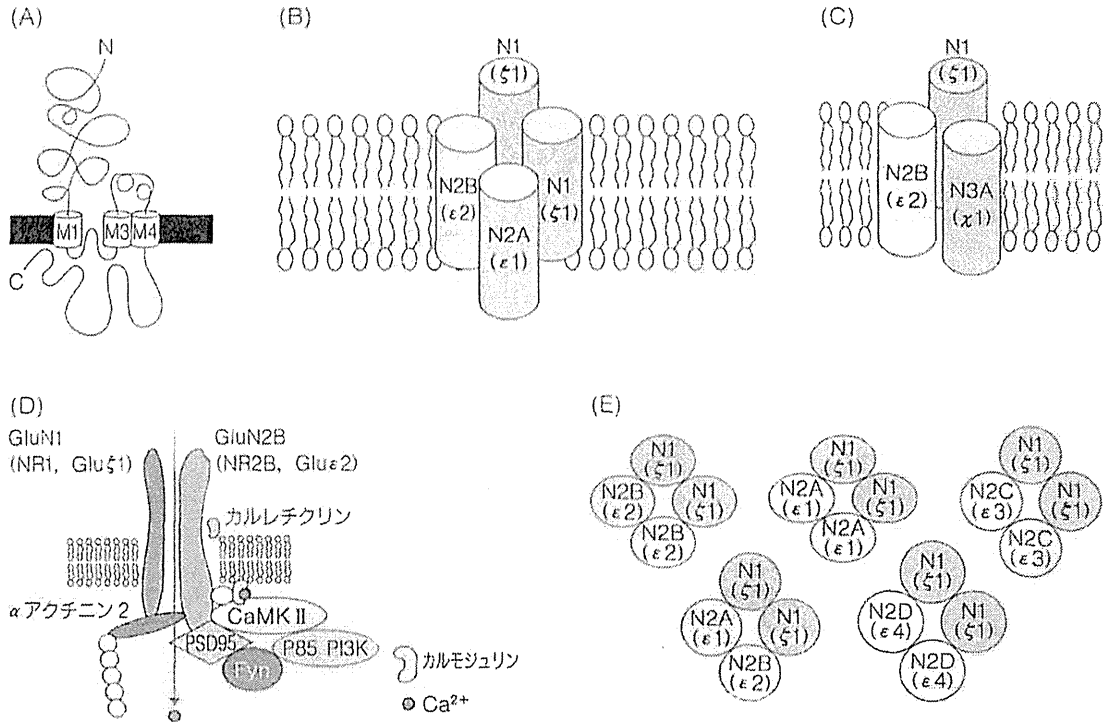


Fig.1 NMDA型グルタミン酸受容体の構造

A: NMDA型グルタミン酸受容体のサブユニットの構造は、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, C: NMDA型グルタミン酸受容体(NR)は、必須サブユニットであるGluN1 (GluR ζ 1) (NR1)と、GluN2A-D [GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D)]あるいはGluR χ 1-2 (NR3A-B)といった可変サブユニットが4つ、稀には3つ会合した四量体、三量体構造をとっている。D: NRの四量体、三量体構造からなる複合構造を断面で示す。各サブユニットのC末側にはシグナル伝達系の分子などが会合している。E: 四量体構造には、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。

B, C: Mol Cell Neurosci 48: 308-320, 2011 より引用

Table 2 主なグルタミン酸受容体サブユニットの命名法, 機能と発現部位

サブファミリー	サブユニット命名法			シナプスの可塑性*	学習と記憶†	神経パターン形成‡	随意運動*	発現部位
	マウス	ラット	IUPHAR					
AMPA型	α 1-4	GluR1-4	GluA1-4					
カイニン酸型	β 1-3 γ 1, γ 2	GluR5-7 KA1, KA2	GluK1-5					
NMDA型	ϵ 1	NR2A	GluN2A	○	○			広汎
	ϵ 2	NR2B	GluN2B	○		○		前脳
	ϵ 3	NR2C	GluN2C					小脳顆粒細胞
	ϵ 4	NR2D	GluN2D				○	視床, 脳幹
	ζ 1	NR1	GluN1					広汎
	χ 1	NR3A	GluN3A					
δ 型	δ 1	δ 1	GluD1					中有毛細胞
	δ 2	δ 2	GluD2					小脳プルキンエ細胞

*: LTP, †: Morris water maze, ‡: brainstem trigeminal complex, ¶: オープンフィールドテスト

(略語) IUPHAR: International Union of Basic and Clinical Pharmacology, AMPA: alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, NMDA: N-methyl-D-aspartate

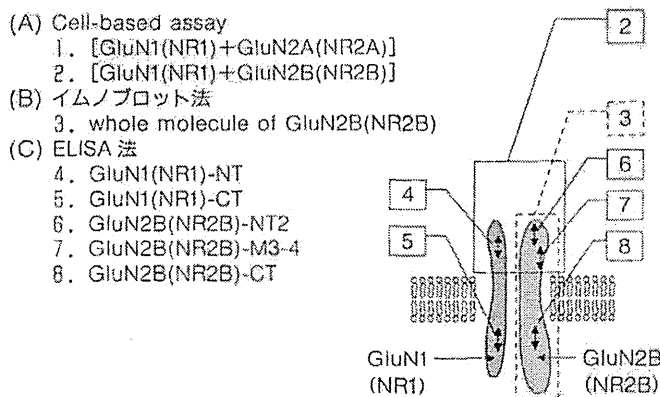


Fig. 2 抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体測定法とその抗原認識部位
 NMDA 型グルタミン酸受容体 (NR) に対する現在可能な抗体測定法とその抗原認識部位を示す。A: Cell-based assay: 2 種類のサブユニットを培養細胞表面に発現させ、実際の神経細胞表面と同じ複合体構造をつくらせて抗原とする抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体 (狭義の抗 NMDAR 抗体), 2 の [GluN1 (NR1)+GluN2B (NR2B)] を発現させた HEK 細胞を抗原とする抗体は, NR1 and/or NR2B の細胞外ドメインを抗原とする抗体である。B: サブユニット分子全長を遺伝子組換え NIH3T3 細胞内でテトラサイクリンシステムで合成し, その細胞ホモジネートを抗原としてイムノプロットで判定する抗体。3 は抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体と呼ばれ, GluN2B (ϵ 2) 全長分子を抗原として分子内のどこかを抗原とする抗体を検出する。C: サブユニットの一部のドメインの合成ペプチドを抗原とした ELISA 法で検出する抗体測定。6 の抗 NR2B-NT2 抗体は, GluN2B (ϵ 2) 分子の細胞外 N 末のペプチドを抗原とする抗体である。

ターンがあるとされている (Fig. 1E)。

GluR の生理的機能は多岐にわたり⁷⁾, 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⁸⁻¹⁰⁾。

II. NMDA 型グルタミン酸受容体に対する抗体

1. 抗体の測定法, エピトープ

NMDA 型 GluR が 3~4 つのサブユニットからな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, Fig. 2 (A) の 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, Fig. 2 (B), (C) の 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。

Fig. 2 (A) は NMDA 型 GluR 複合体を抗原として cell-based assay で測定する方法で⁹⁾, 日本では「抗 NMDA 受容体抗体」と呼ばれてきた。この cell-based assay により検出される抗体 (Dalmau 抗体) は 2 種以上のサブユニットを同時に認識するとされていたが⁹⁾, 2008 年になって Dalmau ら¹¹⁾ は, 多くが GluN1 (NR1) (GluR ζ 1) の細胞外ドメイン (N 末 25-380) をエピトープとしていると報告している。Fig. 2 (B)

のイムノプロット法は筆者らが 2003 年に報告した抗体測定法で³⁾, GluN2B 分子全体のいずれかのドメインをエピトープとする抗体を理論上は検出でき, 当時抗 GluR ϵ 2 抗体と呼んだ。Fig. 2 (C) の ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法は GluN2B, GluN1 分子の合成ペプチドを用いて抗体を検出する方法である。

Fig. 2 (B) と (C) 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 受容体抗体である。本稿では Fig. 2 の (A)~(C) 合わせて「広義の抗 NMDA 受容体抗体」と呼び, Dalmau 抗体は抗 NMDA 受容体複合体抗体 (狭義の抗 NMDA 受容体抗体) と呼ぶことにする。

2. 抗体測定法の比較・検証

イムノプロット法による抗 GluR ϵ 2 抗体の「卵巣奇形腫を合併する急性脳炎」症例の髄液での陽性率は, 30% 程度と低かった (Fig. 3A)。Cell-based assay により検出される抗体 (Dalmau 抗体) は, 前述の髄液検体での陽性率は 70% 程度であった。次に筆者らが開発した半定量可能な ELISA では¹²⁾, 前述の髄液検体での GluN2B の N 末に対する抗体 (抗 NR2B-NT2 抗体) は 80% 程度, GluN1 の N 末に対する抗体 (抗 NR1-

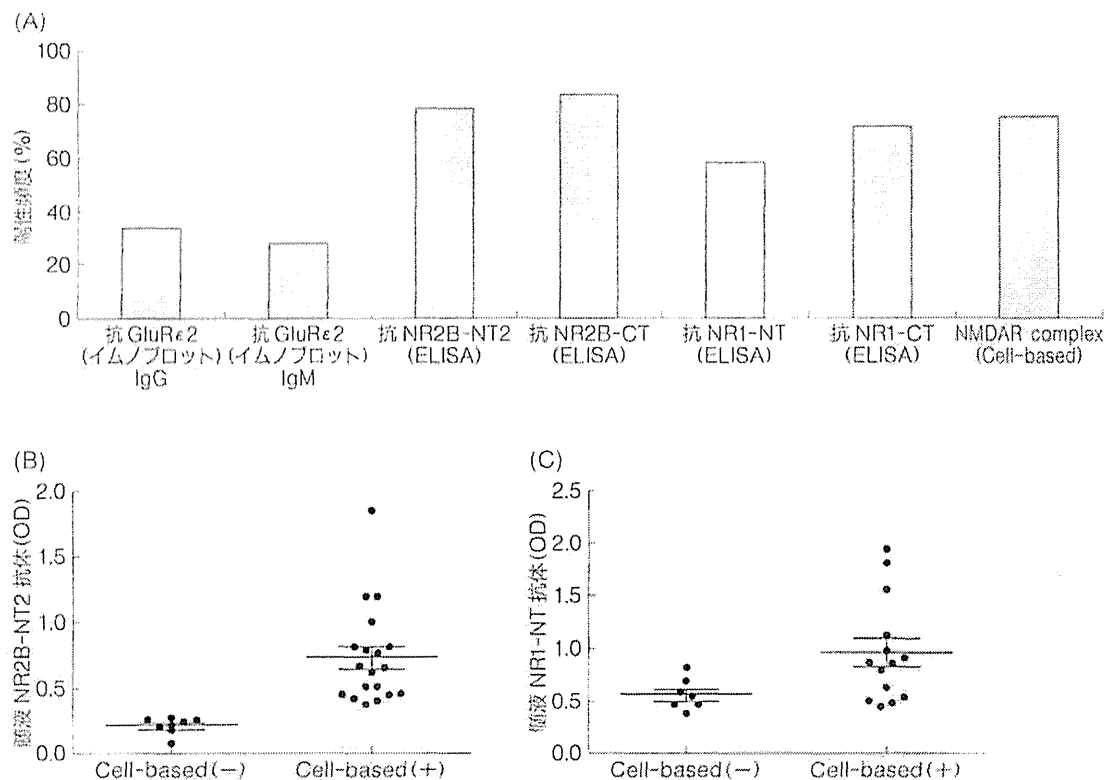


Fig. 3 抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体測定法と感度比較

A: 抗体測定法と陽性頻度。イムノプロット法, ELISA 法, cell-based assay による卵巣奇形腫合併急性脳炎 53 例髄液での陽性率を示す。イムノプロット法での定性陽性頻度は 30%, ELISA 法で疾病対照の平均+2 SD 以上を陽性とする, GluN2B の N 末に対する抗体 (抗 NR2B-NT2 抗体) は 80%程度, GluN1 の N 末に対する抗体 (抗 NR1-NT 抗体) は 60%程度の陽性頻度で, cell-based assay では定性陽性頻度は 70%程度である。

B, C: 髄液中の抗 NR2B-NT2 抗体 (B), 髄液抗 NR1-NT 抗体 (C)。Cell-based assay (+): Dalmau らの開発した方法 (Fig. 2 A) で抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体陽性の髄液検体, cell-based assay (-): Dalmau らの開発した方法 (Fig. 2 A) で抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体陰性の髄液検体。B は $p=0.0001$, C は $p=0.0335$ (いずれも Mann-Whitney test)

NT 抗体) は 60%程度の陽性率であり, cell-based assay (Dalmau 抗体) の抗 NMDA 受容体複合体抗体と ELISA による抗 NMDA 受容体抗体とは感度に大きな違いはない。

Cell-based assay で抗 NMDA 受容体複合体抗体陽性の 19 検体, 陰性の 7 検体の髄液について, 筆者らの ELISA で抗 NR2B-NT2 抗体を測定すると, cell-based assay 陽性群は陰性群に比べて ELISA 値が有意に高値であり (Fig. 3 B), 抗 NR1-NT 抗体についても cell-based assay 陽性群は陰性群に比べて有意に高値であった (Fig. 3 C)¹⁸⁾。以上より ELISA の抗 NR2B-NT2 抗体, 抗 NR1-NT 抗体は, 十分に NMDA 型 GluR に対する髄液中の抗体を検出できていると考えられる。抗 NR1-NT 抗体は cell-based assay 陽性群の 5/14 検体で cell-based assay 陰性群と同等の値であったが, これら

の検体では抗 NR2B-NT2 抗体は明らかに高値であり, 抗 NR2B-NT2 抗体のみを有する可能性がある。

3. 自己抗体の病的意義

1) NMDA 型 GluR の細胞内取込み

脳炎患者血清中の抗 NMDA 型 GluR 複合体抗体は NMDA 型 GluR を細胞内取込み (internalization) させることが報告されている^{11,14)}。抗体による細胞内取込みは, NMDA 型 GluR の拮抗作用=機能低下を引き起こし, 脳炎における意識障害や行動異常などの辺縁系症状に関連している可能性がある (Fig. 4)。NHAE に高頻度に出現する幻覚, 不安, 不眠などの症状は, NMDA 受容体拮抗薬である塩酸ケタミン, 塩酸メマンチンなどの副作用として知られていて, 自己抗体による NMDA 型 GluR の拮抗作用が NHAE の臨床症状と

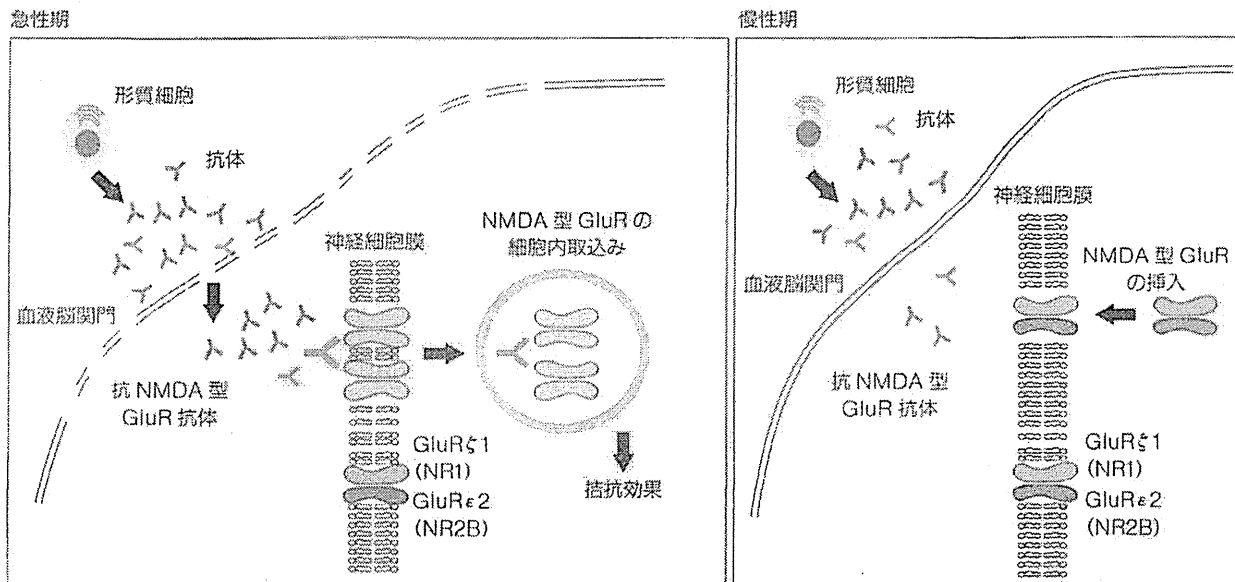


Fig. 4 抗 NMDA 型 GluR 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

血液中にできた N 末エピトープを有する抗 GluR ϵ 2 抗体は、血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り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で低下する病態を考えている。

なっていると考えられる。筆者らの研究グループの Takano ら¹⁶⁾はこの NMDA 型 GluR 細胞内取込み (内在化) が温度感受性を有することを見出して、低温療法が内在化を防ぐ可能性が示唆される。

筆者らは、NHLE 患者髄液の IgG 分画を用いて培養ラット胎児神経細胞に対する影響を評価し、抗 NMDA 型 GluR 抗体による NMDA 型 GluR の内在化がシナプス外の NMDA 型 GluR に主に起こり、シナプス NMDA 型 GluR では軽度であることを推定している¹³⁾。抗 NMDA 型 GluR 抗体はシナプス外の NMDA 型 GluR の内在化を主に起こすために、興奮毒性が抑制され、アポトーシスが軽減し、比較的予後がよいものと推測した (Fig. 5)。

Mikasova ら¹⁶⁾は、脳炎の抗 NMDA 型 GluR 抗体が GluN2A をシナプスにつなぎ止めている Ephrin-B2 受容体との結合を切り、シナプス NMDA 型 GluR がシナプス外に移動し、シナプス外で抗体により内在化する機序を考えている。

2) アポトーシス誘導作用

GluN2B 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、全身性エリテマトーデス患者の抗 ds-DNA 抗体は、中枢神経系で NMDA 型 GluR (NR2A/2B) と交叉反応し、アポトーシスなどを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-

Tyr-Ser/Gly で免疫した動物で、リボ多糖やエピネフリンで血液脳関門 (BBB) の透過性を高めると、この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みられることが動物実験で示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。これらの作用が NHLE などの脳炎患者自己抗体にも起こるのか? 今後の検討が必要である。

3) NMDA 型 GluR のチャネル機能への作用

筆者らはラット海馬スライス標本を用いて、GluR ϵ 2 の N 末側に対するウサギ抗体、抗 GluR ϵ 2 抗体陽性の Rasmussen 症候群患者血清の IgG 分画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 GluR3 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²⁰⁾。

4. Passive transfer で移入が可能か

Passive transfer を示す動物実験データはないが、自己抗体を含む髄液あるいは髄液の IgG 分画が、培養神経細胞に生物学的影響を示すことは明らかになっている¹³⁾ (Fig. 5)。

5. 疾患マーカーとしての意義

NMDA 型 GluR 複合体を抗原として cell-based assay で測定する抗 NMDA 型 GluR 抗体 (Dalmau 抗体) は当初、抗 NMDAR 脳炎に特異的と考えられていた⁴⁾。しかし最近では、原因不明のてんかん 19 例を連

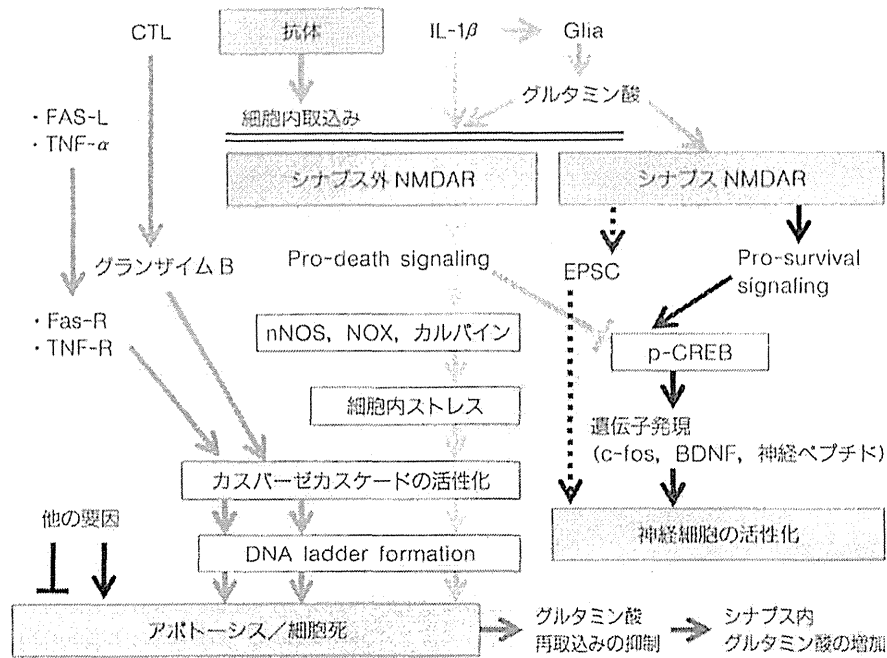


Fig. 5 抗 NMDA 型 GluR 抗体 の作用

(略語) p-CREB: phosphorylated cAMP-response-element-binding-protein, CTL: 細胞傷害性 T 細胞, EPSC: 興奮性シナプス後電流, NMDAR: NMDA 型グルタミン酸受容体

統的に調べた結果、5 例で Dalmau 抗体が陽性であったという報告²³⁾や、グロイツフェルト・ヤコブ病でも Dalmau 抗体陽性例が報告されている²²⁾。一方、Dalmau 抗体陽性の抗 NMDAR 脳炎²³⁾や NHALE のみならず、Rasmussen 症候群の発作が増加する時期などにも抗 NMDA 型 GluR 抗体 (広義) は陽性となる²⁴⁾。よって、抗 NMDA 型 GluR 抗体は疾患マーカーというよりは辺縁系症状や認知機能障害をもたらす病態マーカーとして診断に有用で、免疫修飾治療の適応を示唆する治療マーカーとなる可能性がある。

6. 抗体の除去と治療効果

アフェレシスの有効性は明らかなエビデンスとしては報告されていないが、発病初期にアフェレシスを行い、有効との印象が学会などで報告はされている。今後の多数例での検討が待たれる。

III. AMPA 型グルタミン酸受容体に対する抗体

1. 抗体の測定法, エピトープ

1994年に Rogers ら⁷⁾が Rasmussen 症候群において見出した AMPA 型 GluR のうちの GluA3 (GluR3) に対する自己抗体は、GluR の細胞外ドメインを細菌蛋白

と融合させて合成したものを抗原とするイムプロット法と、HEK293 細胞を用いた cell-based assay による検出であった。1999 年に Levite ら²⁵⁾は GluA3 由来の GluR3B ペプチド (アミノ酸 372-395) を抗原とした ELISA による抗体測定法を開発、Rasmussen 症候群やその他のてんかん患者でこの抗体を検出していて、Rasmussen 症候群などの抗 GluR3 抗体のエピトープは細胞外ドメイン (372-395) と報告している²⁶⁾。

Lai ら²⁷⁾は AMPA 型 GluR のうちの GluA1/GluA2 サブユニットに対する抗体を 10 例の辺縁系脳炎で、cell-based assay を用いて検出した。多くが亜急性の経過をとった悪性腫瘍を合併する傍腫瘍性辺縁系脳炎であったとしている。

2. 自己抗体の病的意義, passive transfer で移入が可能か

抗 GluR3 抗体は、GluR に結合して興奮性に作用し、てんかん発作・興奮毒性による神経細胞死につながりうることや²⁸⁾、補体依存性の細胞障害を起こしうること²⁹⁾、補体非依存性の興奮性細胞障害が起こる可能性²⁵⁾、動物に GluR3B で免疫すると髄膜肥厚や血管周囲細胞浸潤などの病的組織変化が起こること²⁵⁾が報告されている。GluR3B により免疫した動物で、この自己

抗体が血液脳関門を通過しやすくした環境下においても、てんかん発作がまったく起こらないこと²⁹⁾などから、抗 GluR3 自己抗体のみでは Rasmussen 症候群の発病を説明できないと思われる。Lai らの抗 GluA1/GluA2 抗体は、AMPA 型 GluR の発現量、シナプスでの局在に影響しているとされている²⁷⁾。

3. 疾患マーカーとしての意義

抗 GluR3 自己抗体は、疾病対照や Rasmussen 症候群以外でのてんかん症例においても高率に陽性となることが明らかになり³⁰⁾、マウスの研究でも抗体のできやすい系統とそうではない系統があることがわかっている。よって、疾患マーカーというよりは自己免疫の関与を示す病態マーカーとして有用で、高次脳機能障害の自己免疫機序を示唆するマーカーとなる可能性がある。

4. 抗体の除去と治療効果

Rasmussen 症候群では血漿交換で臨床症状の改善が報告されているが、抗 GluR3 抗体の除去のみによる効果かどうかは不明である³⁾。

IV. 代謝型グルタミン酸受容体に対する抗体

2000 年に Sillevius Smitt ら³¹⁾はホジキンリンパ腫と小脳失調を呈する症例で、代謝型 GluR (mGluR) のうちの mGluR1 に対する自己抗体を、組織を用いた免疫組織化学と CHO 細胞を用いた cell-based assay により検出した。患者血清 IgG を小脳近くに灌流すると 30 分後に失調が出現し、passive transfer が成立したとされる。

2011 年に Lancaster ら³²⁾がホジキンリンパ腫と辺縁系脳炎を呈する Ophelia 症候群において見出した mGluR5 に対する自己抗体は、HEK293 細胞を用いた cell-based assay による検出であった。自己抗体の病的意義は今後の研究が待たれる。

文 献

- 1) Rogers SW, Andrews PL, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265: 648-651, 1994
- 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 ϵ 2 自己抗体の存在. *日児誌* 106: 1402-1411, 2002
- 3) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Fujiwara T, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61: 891-896, 2003
- 4) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007
- 5) Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, et al: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65: 424-434, 2009
- 6) Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton K, Davies NW, et al: Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 138: 783-800, 2010
- 7) 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* 77: 619-629, 2005
- 8) Groc L, Heine M, Cousins SL, Stephenson FA, Lounis B, et al: NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 18769-18774, 2006
- 9) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 他: NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患. *Neuroimmunol* 17: 245-255, 2009
- 10) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子: 病因. 辻 貞敏 (編): 新しい診断と治療の ABC74/神経 5. てんかん. 最新医学社, 大阪, 2012, pp60-71
- 11) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008
- 12) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Sako W, et al: Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunol* 251: 90-93, 2012
- 13) 高橋幸利: グルタミン酸受容体抗体の意義. 脳と発達 (印刷中)
- 14) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, et al: Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor. *J Neurosci* 30: 5866-5875, 2010
- 15) Takano S, Takahashi Y, Kishi H, Taguchi Y, Takashima S, et al: Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 71: 294-302, 2011
- 16) Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogemond V, et al: Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 135: 1606-1621, 2012
- 17) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 7: 1189-

- 1193, 2001
- 18) Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, et al: Diamond B, human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 19854-19859, 2006
 - 19) Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B: Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 678-683, 2006
 - 20) 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. *Clin Neurosci* 24: 219-221, 2006
 - 21) Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, et al: Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol* 66: 458-464, 2009
 - 22) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Hashiguchi S, et al: Detection of anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 259: 985-988, 2012
 - 23) Takahashi Y: Epitope of autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 64: 110-111, 2008
 - 24) 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* 50: 1419-1431, 2009
 - 25) Levite M, Hermelin A: Autoimmunity to the glutamate receptor in mice--a model for Rasmussen's encephalitis? *J Autoimmun* 13: 73-82, 1999
 - 26) Ganor Y, Goldberg-Stern H, Amrom D, Lerman-Sagie T, Teichberg VI, et al: Autoimmune epilepsy: some epilepsy patients harbor autoantibodies to glutamate receptors and dsDNA on both sides of the blood-brain barrier, which may kill neurons and decrease in brain fluids after hemispherotomy. *Clin Dev Immunol* 11: 241-252, 2004
 - 27) Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, et al: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65: 424-434, 2009
 - 28) Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW: Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 14: 755-762, 1995
 - 29) He XP, Patel M, Whitney KD, Janumpalli S, Tenner A, et al: Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron* 20: 153-163, 1998
 - 30) Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, et al: GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 57: 1511-1514, 2001
 - 31) Sillevius Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 342: 21-27, 2000
 - 32) Lancaster E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, et al: Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 77: 1698-1701, 2011

特集：第54回日本小児神経学会総会

テーマ企画4：自己免疫性脳炎 Up-to-Date：自己免疫性脳炎の診断と治療

グルタミン酸受容体抗体の意義

高橋 幸利

要旨 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を代表とする神経細胞表面抗原に対する自己抗体の関与する脳炎では比較的予後が良いとされる。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の抗 NMDA 型 glutamate receptor (GluR) 抗体は、NMDA 型 GluR の内在化により脳炎症状を起こすと考えられているが、シナプス外 NMDA 型 GluR の内在化により、グルタミン酸などによる GluR 活性化→アポトーシス（興奮毒性）を抑制、予後を改善している可能性がある。シナプスの NMDA 型 GluR は内在化されにくく、cAMP-response-element-binding-protein リン酸化が保持され、細胞生存が可能となっている可能性がある。

見出し語 抗 NMDA 型 glutamate receptor 抗体, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, アポトーシス, NMDA 型 GluR 内在化, cAMP-response-element-binding-protein

はじめに

ウイルス感染で初めに駆動される免疫は自然免疫（先天免疫）(innate immunity) で、マクロファージなどの食細胞, natural killer cell (NK 細胞), 補体などが中心的役割を担い、感染局所で抗原非特異的に働いている（図1）。侵入したウイルスの DNA などは toll like receptor 9 (TLR9) に、ウイルス膜タンパクは TLR4 に結合し、自然免疫が駆動され、抗ウイルス作用のある I 型インターフェロン (IFN-α, IFN-β) や、炎症性サイトカインの tumor necrosis factor α (TNFα) などが分泌誘導される。マクロファージの分泌する IL-12 は NK 細胞を活性化し、感染細胞をアポトーシスに導き、TNFα は血管内皮を活性化したり発熱をもたらしたりする。TNFα により感染局所のリンパ流が増大すると、抗原と抗原提示細胞である樹状細胞がリンパ流に乗ってリンパ組織に到達、抗原特異的ナイーブ T 細胞をエフェクター化し、獲得免疫が駆動される。抗原特異的エフェクター T 細胞は抗原特異的 B 細胞を活性化し、抗体産生を誘導する。

自己免疫が関わる脳炎（脳症）には、感染症状とほぼ同時に脳炎症状が出現し、自然免疫が関与するインフルエンザ脳症などと、発熱などの感染症状出現から約1週間で脳炎症状が出現し、獲得免疫による自己抗体が関与する非ヘルペス性

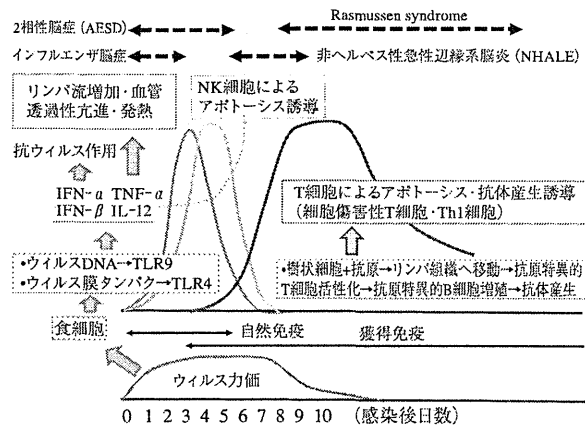


図1 ウイルス感染免疫と脳炎・脳症

ウイルス感染後に駆動される免疫機構を示す。横軸はウイルス感染後の日数を示す。

NK 細胞：natural killer cell, TLR:toll like receptor, IFN:interferon, TNFα:tumor necrosis factor α, IL-12:interleukin-12, AESD:acute encephalopathy with prolonged febrile seizures and late reduced diffusion. Charles AJ Jr., et al, 著, 笹月健彦, 監訳. 免疫生物学—免疫系の正常と病理—. 原書第5版. 東京：南江堂, 2003：83. を改変。

急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis;NHALE) などがある（図1）。本稿では、テーマ企画「自己免疫性脳炎 Up-to-Date」の中で講演した「グルタミン酸受容体抗体の意義」について、NHALE における我々のデータを中心に、補足的な事項を含めて概説する。

I グルタミン酸受容体 (GluR) の分類

GluR は神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体で、イオ

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
連絡先 〒420-8688 静岡市葵区漆山 886
国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科 (高橋幸利)
E-mail : takahashi-ped (a) umin.ac.jp
(受付日：2012. 8. 22)

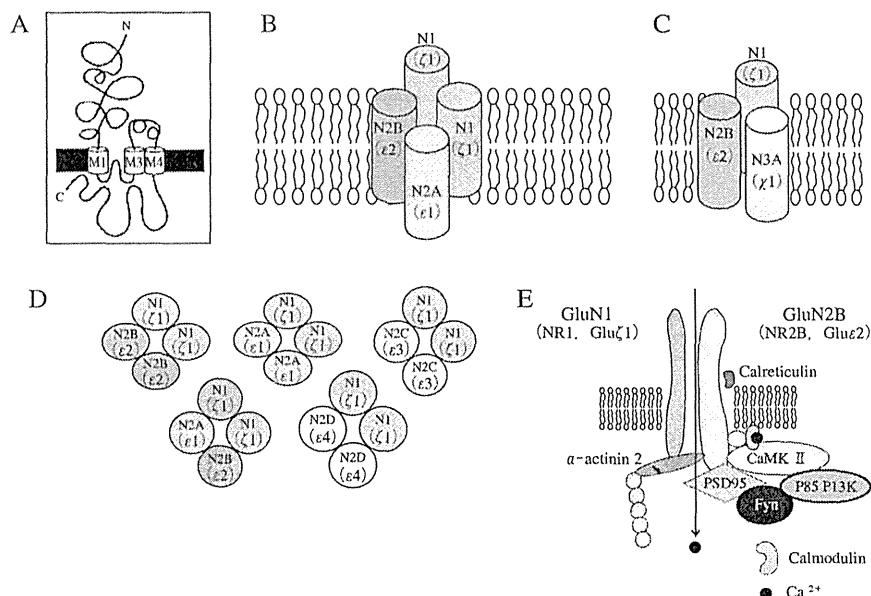


図2 NMDA型グルタミン酸受容体の構造

- A : subunit, B : hetero-tetramer complex, C : hetero-trimer complex, D : combination of subunits, E : section of NMDAR complex
- A : NMDA型グルタミン酸受容体 (NR) 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, C : NRの多くは、必須サブユニットであるGluR ζ 1 (NR1) と、GluR ϵ 1-4 (NR2A-2D) あるいはGluR χ 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。一部は可変サブユニットが3つ会合した3量体構造をとっている。
- D : 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。
- E : 各サブユニットのC末側にはシグナル伝達系の分子などが会合している。

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NMDA型とnon NMDA型に分かれ、後者はalpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)型とカイン酸型に分類される。イオンチャネル型GluRには16種類のサブユニットがあり、各サブユニットはN末が細胞外にあり、4つの膜貫通部分を経てC末は細胞内にある共通構造であるが(図2-A)、分子多様性が存在する。マウスの遺伝子解析からの命名(GluR ϵ 1など)とラットの遺伝子解析からの命名(NR1など)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。マウスのGluR ϵ 2, GluR ζ 1は、ラットのNR2B, NR1に当たり、最近の命名法ではGluN2B, GluN1に当たる。GluRの生理的機能は多岐にわたり¹⁾、さらに中枢神経系疾患の病態にもGluRは深く関与している³⁾⁴⁾。

シナプスのNR2Bの活性化はPI3K-Akt pathway, cAMP-response-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・細胞死につながる事が報告されている。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、抗

GluR ϵ 2 (NR2B)抗体により成熟神経細胞のNR2Bが強く活性化されると細胞機能障害・細胞死につながる事が想定される。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とするデータがある。

II NMDA型GluR複合体の構造

多くの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)といったサブユニットが4つ会合した4量体(複合体)構造(一部3量体構造)をとり(図2-B, C)、イオンチャ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2-D)。NMDA型GluRはイオンを通過による電位変化で情報を伝えるのみではなく、細胞内ドメインには種々の分子が会合し、分子情報伝達が行われる(図2-E)。

III NMDA型GluRに対する抗体の測定法による分類

NMDA型GluRが4つのサブユニットからな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cell-based assayで検出する抗体⁵⁾、

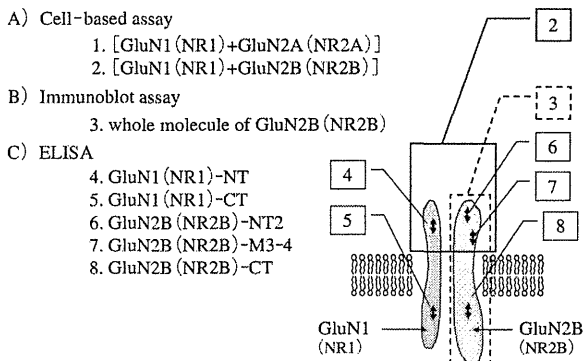


図3 抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体検出のための抗原部位

現在測定されているNMDA型GluR(NR)に対する抗体とその抗原認識部位を示す。

- A) cell-based assay: 2種類のサブユニットを培養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)、2の[GluN1(NR1)+GluN2B]を発現させたHEK細胞を抗原とする抗体は、NR1 and or NR2Bの細胞外ドメインを抗原とする抗体である。
- B) サブユニット分子全長を抗原としてイムノブロットで判定する抗体。3の抗GluR ϵ 2抗体は、GluR ϵ 2(GluN2B, NR2B)全長分子内のどこかを抗原とする抗体である。
- C) サブユニットの一部のドメインの合成ペプチドを抗原として用い、ELISAで検出する抗体。6の抗NR2B-NT2抗体は、GluR ϵ 2(GluN2B, NR2B)分子の細胞外N末のペプチドを抗原とする抗体である。

B) NMDA型GluR複合体を構成する個々のサブユニットの全長分子を抗原としてイムノブロット法で検出する抗体⁶⁾、C) サブユニットの各ドメインの合成ペプチドによるELISA⁷⁾に大別される(図3)。

AはDalmauらが2007年に報告したNMDA型GluR複合体を認識する定性判定抗体で⁵⁾、日本では“抗NMDA受容体抗体”と呼ばれてきた。NR1+NR2BをHEK細胞に発現させて抗体を見る場合、NR1とNR2Bの両者の細胞外ドメインが抗原となりうるが、2007年の論文ではNR1とNR2B単独の発現細胞とは反応しない抗体でありNR1+NR2Bの複合体構造を認識する抗体とDalmauらは考えていた。しかし、NR2Bは単独では細胞表面に発現しないので、Dalmauらの方法ではNR2Bに対する抗体であることは否定できない⁸⁾⁹⁾。2008年7月、我々はDalmauにより抗NMDA受容体複合体抗体陽性と診断された5症例の髄液について、抗GluR ϵ 2(NR2B)抗体⁶⁾(図3-3)を検討し、5例全例で検出でき、抗NMDA受容体複合体抗体の一部はGluR ϵ 2(NR2B)をエピトープとしていることを報告した⁸⁾。2008年12月、Dalmauらは抗NMDA受容体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¹⁰⁾。つまり、Dalmauの抗NMDA受容体複合体抗体も、複合体立

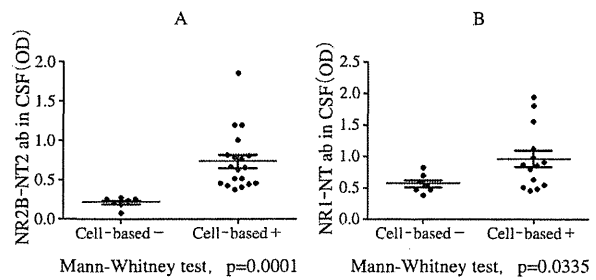


図4 Cell-based assay と ELISA による髄液抗NMDA型GluR抗体の比較

A: 髄液抗NR2B-NT2抗体, B: 髄液抗NR1-NT抗体

cell-based+: Dalmauらの開発した方法(図3A)で抗NMDAR抗体陽性の髄液検体。

cell-based-: Dalmauらの開発した方法(図3A)で抗NMDAR抗体陰性の髄液検体。

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)をエピトープとするということになった。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¹¹⁾。

Bは我々が2003年に報告したもので定性判定抗体ではあるが、世界で初めて抗NMDA型GluR抗体検出を可能としたものであると思われる⁶⁾。マウスGluR ϵ 2(NR2B)のcDNAをNIH3T3細胞で発現させ、GluR ϵ 2全長蛋白を合成させ、細胞ホモジネートを抗原としてイムノブロット法で抗体を検出するものであり、NR2Bのすべての領域に対する抗体が検出できる可能性があるが、感度が低く、定性判定である点が問題であった。

Cはイムノブロット法の低感度を改良するために我々が2008年に考案した方法で、ELISAで半定量が可能となった⁷⁾。NR2Bの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(CT)の免疫原性の高い部分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NR2B-NT2抗体、抗NR2B-M3-4抗体、抗NR2B-CT抗体)(図3-6, 7, 8)¹²⁾。NR1についてもN末細胞外ドメイン(NT)、C末細胞内ドメイン(CT)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NR1-NT抗体、抗NR1-CT抗体)(図3-4, 5)¹²⁾。Dalmauらによるcell-based assayで抗NMDA受容体複合体抗体陽性19検体、陰性7検体の髄液について、我々のELISAで抗NR2B-NT2抗体を測定すると、cell-based assay陽性群は有意に陰性群に比べてELISA値が高値であり、抗NR1-NT抗体についてもcell-based assay陽性群は有意に陰性群に比べてELISA値が高値であった(図4)。抗NR1-NT抗体はcell-based assay陽性群の5/14検体でcell-based assay陰性群と同等の値であったが、これらの検体では抗NR2B-NT2抗体は明らかに高値であり、抗NR2B抗体のみを有する可能性がある。

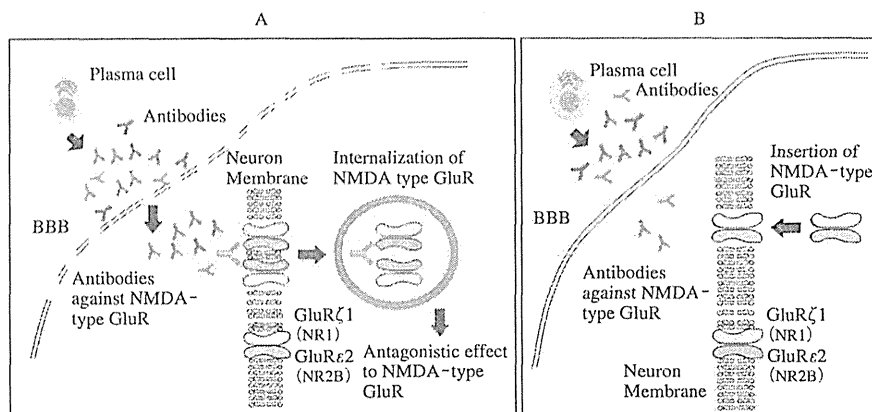


図5 抗 NMDA 型 GluR 抗体と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態仮説

A : acute stage, B : chronic stage

BBB : 血液脳関門, GluR : glutamate receptor

図3-B), C) 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 受容体抗体である. 本稿では図3-A), B), C) をあわせて“広義の抗 NMDA 受容体抗体”と呼び, Dalmau 抗体は抗 NMDA 受容体複合体抗体(狭義の抗 NMDA 受容体抗体)と呼ぶことにする.

IV 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHLE) の臨床

1. NHLE の定義と疫学

今回の検討では NHLE を, ①明らかな意識障害出現前の急性期初期に, ②辺縁系症状のいずれかひとつを示し³⁾, ③その後, 急性に脳炎症状が経過した症例と定義し, 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 陽性例などを除いた. 日本の成人の NHLE 罹患率は 4.7/100 万人年で, 急性脳炎罹患率は 19.0/100 万人年であることから, 急性脳炎の 24.5% を占めると推定される. よって, NHLE は年間 550 人の発生があると推定され, 重要な疾患である¹³⁾.

2. 症状

我々の 83 例(男 42, 女 41 例)の検討では, 発病年齢(平均±SD)(範囲)は 23.4±16.7 (2~74) 歳で 6~39 歳に多く, 6~11 歳では男児が多く, 15~29 歳では女性が多かった¹⁴⁾. 先行感染症は 75% に認め, 男性では発熱, 女性では感冒が多かった. 先行感染症状から神経症状出現までは平均 5.7±4.4 日であったが, 小児では成人に比べて早い傾向があった. 感染から発病までの日数を見ると, 獲得免疫の関与が想定される(図1)¹⁴⁾. 初発神経症状は辺縁系症状の中でもつじつまの合わない言動, 幻覚, 空笑, 興奮状態などの精神症状で発病した症例が 74.0% と多く, 次に発作で発病し, すぐに辺縁系症状の出現確認に至る症例が 16.9% と多かった. 具体的な小児での症状としては, “髪の毛が全部抜けちゃった” といった奇妙な発言や行動がみられたり, 暴れてパニック様になっ

たり, 突然泣き出したりしている. 初発神経症状に続いて, 平均 2.6±3.1 日で発作(けいれんなど)が, そして少し遅れて平均 4.3±4.6 日でけいれん重積が出現した.

3. 検査所見

髄液検査(平均±SD)では, 細胞数: 77.0±159.6/mm³, 蛋白: 51.5±57.5 mg/dl, IgG: 4.7±3.8 mg/dl と軽度上昇が見られた. MRI 拡散強調画像病変の特徴としては, ①両側あるいは片側の内側側頭葉に淡い apparent diffusion coefficient (ADC) の低下を示す DWI 高信号病変で, ②14 例中 2 例(14.3%) に出現し, 頻度は比較的 low, ③0~1 病日と早期に出現することがあげられた¹⁴⁾. 画像診断の詳細は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症 (NHLE) の診断スキームを参照願いたい(<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>).

4. 予後

急性期入院日数は平均 86.8±149.3 日で長期の入院を余儀なくされていた. 成人期発病症例の予後は, 日常生活活動 (ADL) 障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約 30% の症例に見られるのに対し, 記憶障害は 63.2% に見られ, 他の障害に比べて記憶障害の頻度が高いことが分かっている¹⁴⁾.

V NHLE と抗 GluR_ε2 (NR2B) 抗体

NHLE では, GluR_ε2 (GluN2B, NR2B) の全長を抗原とする血清抗 GluR_ε2 抗体 (immunoblot 法) が約 55% の症例で陽性で, 髄液抗 GluR_ε2 抗体は急性期 (51.8%) から徐々に陽性率が低下した¹⁵⁾. また, 髄液中の抗 GluR_ε2 抗体は急性期の初期に陽性となる症例が多かった. これらの事実から抗 GluR_ε2 抗体が血清中に産生され, 血液脳関門透過性の亢進した脳炎急性期中に中枢神経系に至り, NR2B 分子の細胞外ドメインと何らかの反応を起こし, 脳炎病態形成に何らかの役割を果たしている仮説を我々は 2008 年に提唱した(図5)¹⁵⁾.

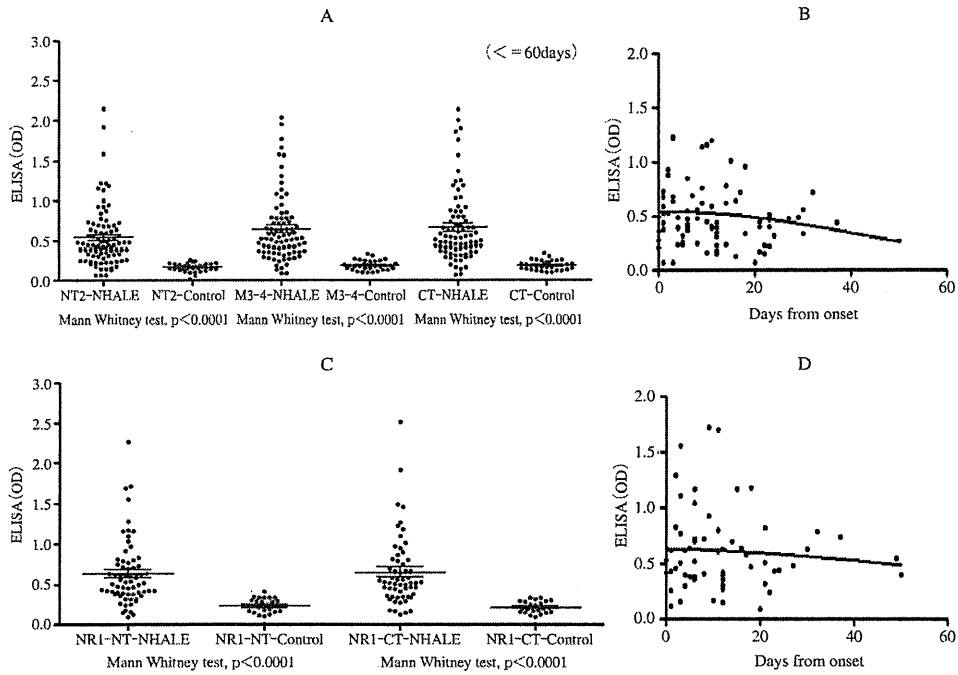


図6 髄液抗 NMDA 型 GluR 抗体 (ELISA) のエピトープと推移

- A : 抗 NR2B-NT2, M3-4, CT 抗体. NHALE および疾病対照 (control) の髄液中抗 NR2B-NT2 抗体, 抗 NR2B-M3-4 抗体, 抗 NR2B-CT 抗体の ELISA による OD 値を示す.
- B : 抗 NR2B-NT2 抗体の推移. NHALE の髄液検体の脳炎発病からの日数と抗 NR2B-NT2 抗体の関係を示す.
- C : 抗 NR1-NT, CT 抗体. NHALE および疾病対照 (control) の髄液中抗 NR1-NT 抗体, 抗 NR1-CT 抗体の ELISA による OD 値を示す.
- D : 抗 NR1-NT 抗体の推移. NHALE の髄液検体の脳炎発病からの日数と抗 NR1-NT 抗体の関係を示す.

ELISA による抗 NMDA 型 GluR 抗体の半定量では、髄液抗 NR2B 抗体が N 末ドメイン, M3-4 間ドメイン, C 末ドメインに対するエピトープを有し、幅広い領域に対して抗体が産生されていることが判明した (図 6-A)。髄液抗 NR2B 抗体は発病から 40 日ほど経過すると低下する経過が推定された (図 6-B)。髄液抗 NR1 抗体も N 末ドメイン, C 末ドメインに対するエピトープを有し、幅広い領域に対して抗体が産生されていた。発病初期抗体値は分布が広く、この抗体が関与していない症例も含まれていることを示唆し、40 日ほど経過すると低下する経過が推定された。

VI 抗 NMDA 型 GluR 抗体の病態機能仮説

1. NMDA 型 GluR 複合体の内在化

Dalmau らは、患者血清中の NMDA 型 GluR 複合体抗体は NMDA 型 GluR を internalization (細胞内取りこみ) させることを報告した¹⁰⁾¹⁶⁾。抗体による internalization は、NMDA 型 GluR の拮抗作用=機能低下を引き起こし、脳炎における意識障害や行動異常等の辺縁系症状に関連している可能性がある。我々の研究グループの Takano らはこの NMDA 型 GluR 内在化が温度感受性を有することを見出して、低体温療法が内在化を防ぐ可能性が示唆される¹⁷⁾。

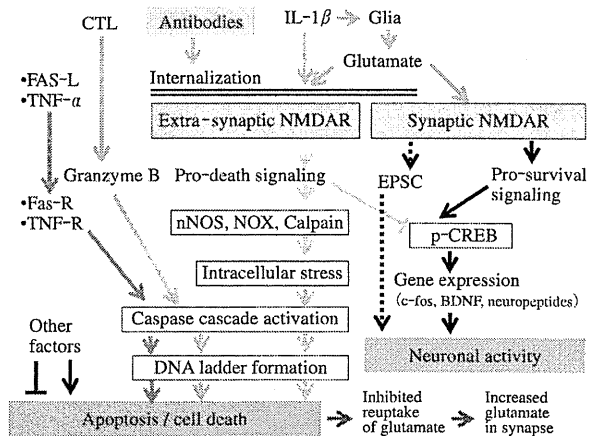


図7 抗 NMDA 型 GluR 抗体の作用

p-CREB: phosphorylated cAMP-response-element-binding-protein, CTL: cytotoxic T cell, EPSC: excitatory postsynaptic current, NMDAR: NMDA-type GluR

我々は NHALE 患者髄液の IgG 分画を用いて、培養ラット胎児神経細胞のアポトーシスに対する影響を評価したところ、IgG 分画がアポトーシスに抑制的に、髄液の IgG 以外の成分

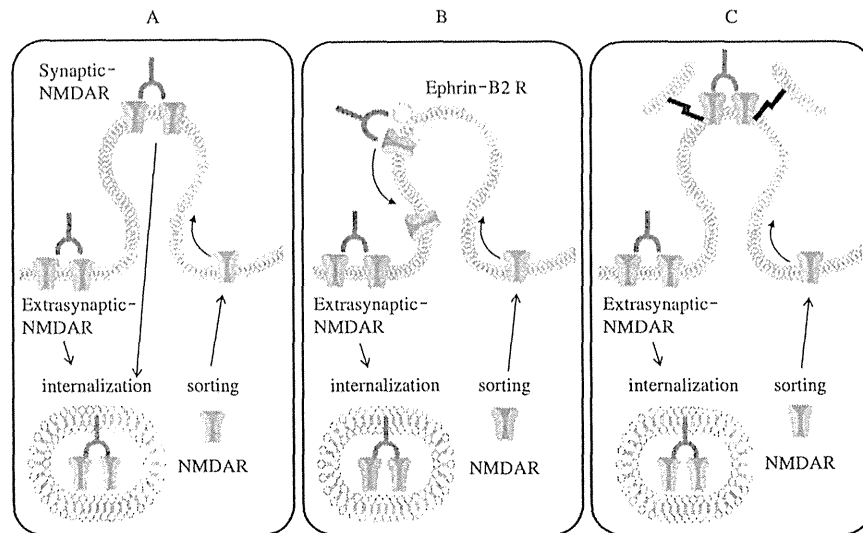


図8 抗NMDA型GluR抗体がシナプスNMDA型GluRへの作用仮説

A: Dalmou-model, B: Mikasova-model, C: Takahashi-model
シナプスNMDA型GluRへの抗体の作用に関する仮説の違い。

が促進的に働いていることを見出し、抗NR2B抗体によるNMDA型GluRの内在化により、興奮毒性が抑制され、アポトーシスが減少するものと推測した(図7)。次に、NHLE患者髄液のIgG分画を用いて、培養ラット胎児神経細胞のCREBリン酸化に対する影響を評価した。シナプスNMDA型GluRが活性化するとCREBがリン酸化されるが、シナプス外のNMDA型GluRが活性化されてもCREBリン酸化は起こらない。対照髄液・NHLE髄液は、IgG以外の成分としてCREBリン酸化を約2倍に促進する因子を含むこと、NHLE髄液はCREBリン酸化を抑制しないことを見出した。以上から、抗NMDA型GluR抗体は、シナプス外のNMDA型GluRを内在化するが、シナプスのNMDA型GluRを内在化しにくいこと、CREBリン酸化に影響が少ないものと推測した。シナプスのNMDA型GluRはPSD95-LRRTM2-neurotrophin-neurexinなどの細胞接着蛋白の会合を受けていて、抗体がNMDA型GluRを架橋しても内在化しにくいのである。

Mikasovaらは、脳炎の抗NMDA型GluR抗体がNR2Aをシナプスに繋ぎ止めているEphrin-B2 receptorとの結合を切り、シナプスNMDA型GluRもシナプス外に移動し、シナプス外で抗体により内在化する機序を考えている(図8-B)¹⁸⁾。Dalmouらはシナプスおよびシナプス外の両者のNMDA型GluR複合体の内在化を考えているようである(図8-A)。Dalmou説、Mikasova説ではシナプスNMDA型GluRが減少するが、高橋説ではある程度保持されることになる。シナプスNMDA型GluRが保持されて、CREBリン酸化によりニューロンの生存が維持され、シナプス外NMDA型GluR内化によるアポトーシス抑制も加わり、NHLEの比較的良好

予後に寄与している可能性がある。さらなる検討が必要である。

2. 電気生理学的作用

抗GluR3抗体は、Rasmussen症候群で報告されたAMPA型GluRに対する抗体であるが、AMPA型GluRの活性化・興奮毒性による神経細胞死といった細胞生物学的作用があるとする報告がある。一方、NHLEの抗NMDA型GluR抗体は、我々のラット海馬スライス標本を用いた検討では、GluRε2(NR2B)のN末側に対するウサギ抗体・Rasmussen症候群患者のIgG-GluRε2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GluR3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¹⁹⁾。シナプスのNMDA型GluRを構成するサブユニットは、成熟とともにNR2Bを含むものからNR2Aを含むものに変化していくことが知られており、われわれが用いたラット海馬スライスは成熟期のものであるためNR2Bがシナプスには少なく、抗NR2B抗体を加えてもシナプス電流には作用を示さなかった可能性もあると考えている。

3. アポトーシス

SLE患者の抗ds-DNA抗体は、GluN2B(NR2B)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、アポトーシスなどを起こすこと、Asp/Glu-Trp-Asp/Glu-Tyr-Ser/Glyで免疫した動物で、LPSやエビ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²⁰⁾。

おわりに

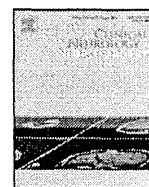
抗 NR2B 抗体は NHALE を含むいろいろな脳炎・脳症、中枢神経障害に見いだされ、特定の神経疾患の診断マーカーではないが、認知機能障害などの高次脳機能障害を来す疾患に見られ、高次脳機能障害発生に関与している可能性がある。

第 54 回日本小児神経学会総会において貴重な発表の機会をお与えいただきました。有賀 正教授、水口 雅教授、林 雅晴先生に深謝申し上げます。この研究は下記の研究費の支援を受けて行われた。

科研費 21591342, 23591238, 24591537；厚生科研障害者対策総合研究；難治性疾患等克服研究；精神・神経疾患研究開発費（22-3）；てんかん治療振興財団。

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;77:619-29.
- 2) Groc L, Heine M, Cousins SL, et al. NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18769-74.
- 3) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, ら. 免疫性神経疾患: 最近の進歩 NMDA 型グルタミン酸受容体と神経疾患. *Neuroimmunology* 2009;17:245-55.
- 4) 高橋幸利. てんかん発病のメカニズム. 藤原建樹, 監修, 高橋幸利, 編. *小児てんかん診療マニュアル*. 改訂第 2 版増補版. 東京: 診断と治療社, 2012:9-16.
- 5) Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 6) 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.
- 7) Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunol* in press.
- 8) Takahashi Y. Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor heteromers in paraneoplastic limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2008;64:110-1.
- 9) 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;69:350-8.
- 10) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
- 11) Vincent A, Bien CG. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a cause of psychiatric, seizure, and movement disorders in young adults. *Lancet Neurol* 2008;7:1074-5.
- 12) 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 $\epsilon 2$ 抗体. *最新医学* 2009;64:1520-6.
- 13) 和田健二, 中島健二. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の疫学. *医学の歩み* 2007;223:295-6.
- 14) 高橋幸利, 伊藤智城, 白井大介, ら. 自己免疫が関わる脳炎・脳症. *小児科* 2010;51:1737-48.
- 15) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 松田一己. ラスマ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;48:163-72.
- 16) Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010;30:5866-75.
- 17) Takano S, Takahashi Y, Kishi H, et al. Detection of autoantibody against extracellular epitopes of N-methyl-D-aspartate receptor by cell-based assay. *Neurosci Res* 2011;71:294-302.
- 18) Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 2012;135:1606-21.
- 19) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 池田浩子, 今井克美. 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. *Brain and Nerve* 2010;62:827-37.
- 20) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7:1189-93.



Case Report

Cerebellar symptoms in a case of acute limbic encephalitis associated with autoantibodies to glutamate receptors $\delta 2$ and $\epsilon 2$ Ryuta Kinno^{a,*}, Takahiro Yamazaki^a, Masahiro Yamamoto^a, Yukitoshi Takahashi^b, Toshiya Fukui^a, Eriko Kinugasa^a^a Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital, Kanagawa, Japan^b National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 November 2011

Received in revised form 11 April 2012

Accepted 2 June 2012

Available online 4 July 2012

Keywords:

Glutamate receptor

Encephalitis

Cerebellar symptoms

1. Introduction

Glutamate, the major excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system, activates both ion-channel-forming (ionotropic) and G-protein-coupled (metabotropic) glutamate receptors (GluRs). Pharmacological and molecular techniques have been used to identify a large variety of ionotropic and metabotropic GluRs. Ionotropic GluRs can be grouped into the following categories according to their agonist selectivity and sequence homology: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate-type receptors (GluR α), N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type receptors (GluR ζ , GluR χ , and GluR ϵ), kainate receptors (GluR β and GluR γ), and GluR $\delta 2$. Within these GluRs, autoantibodies to NMDA-type GluR have recently been recognized as biomarkers for non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE) [1]. Indeed, the autoantibody to GluR $\epsilon 2$ has been detected in patients with NHALE, who typically show psychiatric symptoms. However, the cerebellar symptoms associated with autoantibodies to GluR have not been emphasized in the literature. We herein report a rare case of acute limbic encephalitis with cerebellar symptoms associated with autoantibodies to GluR $\epsilon 2$ and $\delta 2$.

2. Case report

A 36-year-old woman had lower back pain with fever, and 2 days later presented with a flat mood. She consulted our department 4 days after the onset of emotional disturbances. On admission, her temperature was 38.7 °C; other vital signs and general examination were normal. Cranial nerve examination revealed no abnormalities. Seizure-like movements of the extremities were observed. No cerebellar sign was detected. Her muscle power was full, with normal tendon reflexes. No sensory deficits or evidence of meningeal signs were observed. Her blood examination was notable for a mildly elevated white blood cell count (12,750/ μ L with 83% neutrophils). A cerebrospinal fluid (CSF) examination showed a mild elevation in cell count of 21/ μ L (95% lymphocytes) with normal glucose level (75 mg/dL) and protein level (26 mg/dL). Both the oligoclonal immunoglobulin G (IgG) band and myelin basic protein were negative. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed no abnormalities. After admission, she progressively lost consciousness and a generalized seizure followed, which was resolved by propofol. An electroencephalogram showed slow-wave abnormalities (2–6 Hz polymorphic delta and theta activity) without epileptic activity. Mechanical ventilation was required because she developed hypoventilation. On day 7, brain MRI showed a hyperintense area in the right insula on a fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Fig. 1A) and in the cerebellum on a diffusion weighted image (DWI). Abdominal MRI showed no abnormalities, including ovarian teratoma. Aciclovir 10 mg/kg body weight every 8 h was started for possible herpes simplex virus (HSV) encephalitis. IgG and IgM

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital, 35-1 Chigasaki-chuo Tsuzuki, Yokohama, Kanagawa 224-8503, Japan. Tel.: +81 45 949 7845; fax: +81 45 949 7927.

E-mail address: kinno@med.showa-u.ac.jp (R. Kinno).

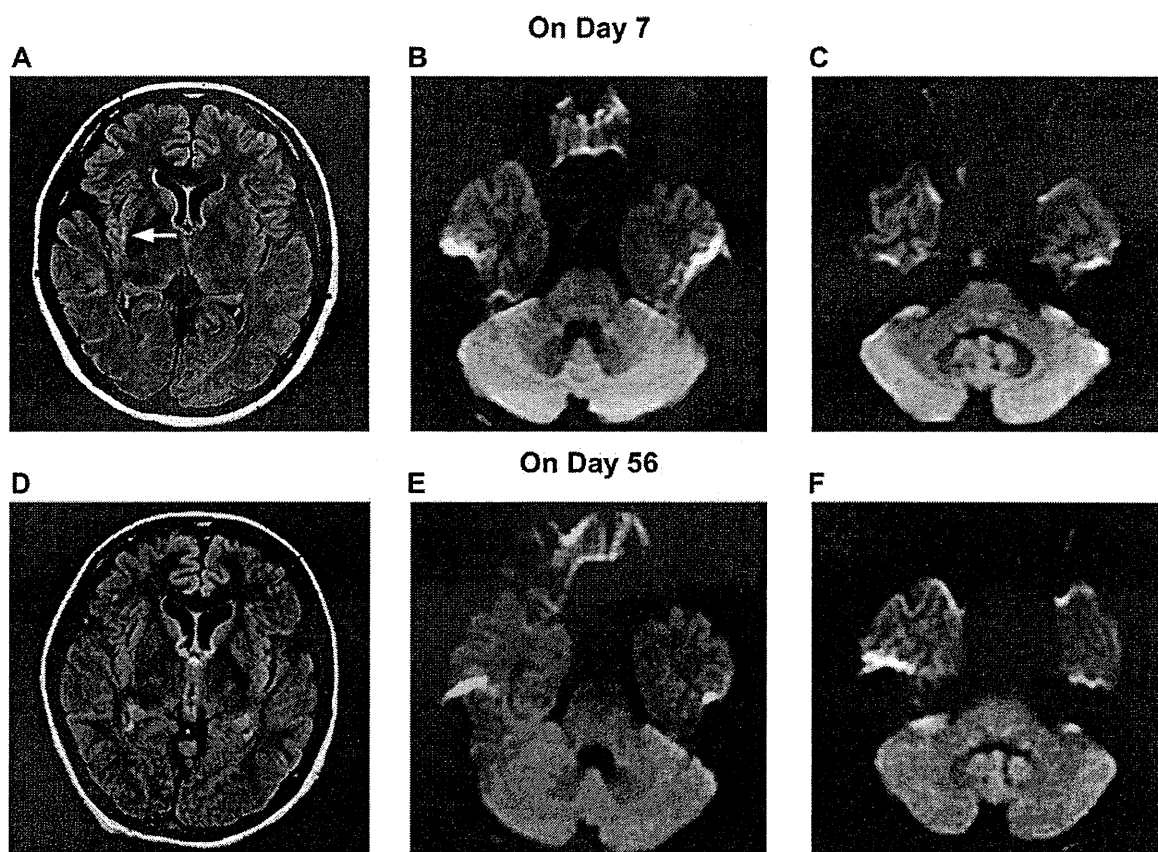


Fig. 1. Serial MRI of the patient. (A–C) MRI finding on day 7. The hyperintense area in the right insula (white arrow) was observed on a FLAIR image (A), and the hyperintense area in the cerebellum was observed on a DWI (B, C). (D–F) MRI findings on day 56. There were no abnormalities in MRI findings.

antibodies to HSV were negative in both the CSF and serum, and aciclovir was discontinued. Tests for autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$ were positive in the CSF (sampled on day 3) (Table 1).

We subsequently performed plasma exchange for possible autoimmune limbic encephalitis. After the fifth plasma exchange (on day 30), the patient gradually regained consciousness and the generalized seizures subsided, allowing the discontinuation of propofol. However, she subsequently presented with cerebellar signs. She exhibited ocular overshoot, gaze-evoked nystagmus, and dysarthria with scanning speech. There was severe limb and truncal ataxia with intention tremor. Finger-to-nose and heel-to-knee test showed mild dysmetria and decomposition of limbs. Muscle tone was hypotonic; and deep tendon reflexes were normal. She could not sit upright or maintain an erect posture without support due to severe cerebellar symptoms. After the seventh plasma exchange, her neurological complications were resolved, and she became able to sit upright or maintain an erect posture without support. On day 56, a brain MRI showed no apparent abnormalities in either the insula (Fig. 1D) or the cerebellum (Fig. 1E and F). We made a diagnosis of acute limbic encephalitis with cerebellar symptoms associated with autoantibodies to GluR $\delta 2$ and $\epsilon 2$. She was discharged on day 73.

3. Discussion

To our knowledge, this is the first case of acute limbic encephalitis with cerebellar symptoms associated with autoantibodies to GluR $\delta 2$ and GluR $\epsilon 2$. Our case started with prodromal symptoms, followed by early symptoms like emotional disturbances, fever and movement disorders. Later on, she developed loss of consciousness, seizures and hypoventilation. These clinical features resemble those reported in association with anti-NMDA receptor (NMDA-R) encephalitis. Previous studies suggested that NMDA-R encephalitis is associated with the autoantibody to the NR1–NR2 heteromers (GluR $\zeta 1$ /GluR $\epsilon 2$), and the main epitope targeted by this autoantibody is in the extracellular N-terminal (NT) domain of the NR1 or NR2 subunits [1]. The autoantibody to GluR $\epsilon 2$ -NT2 was positive in our case (Table 1) while the autoantibody to the NR1–NR2 heteromers was not detected. The cerebellar symptoms became clinically evident after this classical pattern of NMDA-R encephalitis disappeared. The CFS and MRI findings in our case suggest that cerebellar symptoms become visible after other symptoms resolve. Taken these findings together, it is supposed that acute limbic encephalitis with cerebellar symptoms is an atypical form of anti-NMDA-R encephalitis.

Table 1
Optical density of antibody to GluR.

	GluR $\epsilon 2$ -NT2	GluR $\epsilon 2$ -CT1	GluR $\delta 2$ -NT	GluR $\delta 2$ -CT
CFS	0.823 (0.162 \pm 0.055)	0.909 (0.189 \pm 0.061)	0.961 (0.172 \pm 0.086)	0.847 (0.261 \pm 0.100)
Serum	0.346 (0.432 \pm 0.133)	0.517 (0.556 \pm 0.140)	0.502 (0.583 \pm 0.148)	0.817 (0.638 \pm 0.202)

Optical densities assessed by ELISA are shown (mean \pm standard deviation for control data).

Regarding the relationship between the cerebellum and GluR, it is known that GluR δ 2 is expressed predominantly in cerebellar Purkinje cells and plays a crucial role in cerebellar functions [2]. In addition, a previous study suggested that 6% of NMDA-R encephalitis had MRI-abnormalities of the cerebellum, although cerebellar symptoms have not been noted in the literature [1]. In contrast to GluR δ 2, the expression of GluR ϵ 2 mRNA is restricted to the fore-brain including the cerebral cortex and limbic system after birth, and GluR ϵ 2 is associated with memory and learning [3]. We thus inferred that the cerebellar symptoms were associated with the autoantibody to GluR δ 2. Our case provides clinical evidence for the anatomical and functional significance of GluR δ 2 for the cerebellum. Further studies should establish the relation between deficits in cerebellar functions and the autoantibody to GluR δ 2.

Recent literature has reported a case of anti-NMDA-R encephalitis presenting with cerebellar symptoms such as scanning speech, square-waves jerks on ocular pursuit, bilateral hypermetria, and gait ataxia [4]. In that case, tests for autoantibodies to NMDA-R were positive in the serum. It was notable that, as in our case, the cerebellar symptoms became clinically evident only after the patient regained consciousness. The authors concluded that the cerebellar symptoms observed in that case could be explained by a disabling action on glutamate NMDA-R by the antibody to NMDA-R. However, the significance of the autoantibody to GluR δ 2 in NHALE presenting with cerebellar symptoms was not emphasized in this report. Therefore, our case is a novel one that may have important implications: namely, that the autoantibody to GluR δ 2 is critical for cerebellar symptoms in NHALE including anti-NMDA-R encephalitis.

It has been supposed that immunotherapy such as plasma exchange, corticosteroids, and intravenous immunoglobulin (IVIg) is an effective therapy for NMDA-R encephalitis [1]. A recent study suggests starting with IVIg or plasma exchange, combined with steroids. If no proper reaction is seen in 10–14 days, they suggest continuing with secondary therapy like rituximab or

cyclophosphamide [5]. Indeed, our case showed relatively rapid recovery from her neurological complications after the seventh plasma exchange, although there was no apparent malignancy on clinical examination. These observations suggest the effectiveness of plasma exchange for resolving cerebellar as well as psychiatric symptoms, although spontaneous improvement cannot be completely ruled out.

4. Conclusion

We report a case of acute limbic encephalitis having cerebellar symptoms associated with autoantibodies to GluR δ 2 and GluR ϵ 2. Acute limbic encephalitis with cerebellar symptoms is presumably an atypical form of anti-NMDA-R encephalitis. Extensive assessments of cerebellar symptoms would be valuable for planning effective rehabilitation programs for these patients.

Research funding

This research was partly supported by Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (grant no. 24720190) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (to RK).

References

- [1] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology* 2008;7:1091–8.
- [2] Yuzaki M. The delta2 glutamate receptor: a key molecule controlling synaptic plasticity and structure in Purkinje cells. *Cerebellum* 2004;3:89–93.
- [3] Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999;401:63–9.
- [4] Naeije G, de Hemptinne Q, Depondt C, Pandolfo M, Legros B. Acute behavioural change in a young woman evolving towards cerebellar syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010;112:509–11.
- [5] Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis and other synaptic autoimmune disorders. *Current Treatment Options in Neurology* 2011;13:324–32.