

## 自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体検索システムの構築に向けた研究

研究協力者 木村暁夫<sup>1)</sup>

共同研究者 吉倉延亮<sup>1)</sup>、竹腰 顕<sup>1)</sup>、林 祐一<sup>1)</sup>、犬塚 貴<sup>2)</sup>、下畑享良<sup>1)</sup>

### 研究要旨

自己免疫性小脳性運動失調症における抗神経抗体を，ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織学的手法を用い検索した結果，63%の患者血清中で抗神経抗体を検出した．染色パターンによる分類では，主にプルキンエ細胞の細胞質・核が染色性（intracellular patter）を示した症例が44%，主に小脳分子層 and/or 顆粒細胞層の neuropil が染色性（neuropil pattern）を示した症例が19%であった．また既知の抗体は15%に検出された．臨床的には intracellular patter を呈した症例では腫瘍の合併が多く，免疫療法に対する反応性が乏しく，3例の抗 mGluR1 抗体陽性例を含む neuropil pattern を呈した症例では血漿交換などの免疫療法に対する反応性が良好であることが明らかとなった．

### 研究目的

自己免疫性小脳性運動失調症は、自己免疫学的機序を背景として発症し、亜急性に進行する小脳性運動失調症である．主に傍腫瘍性に発症する小脳性運動失調症と、非傍腫瘍性に発症する小脳性運動失調症に分類される．時に患者血清中に疾患特異的な自己抗体が陽性になることが知られており診断マーカーとして重要である．今回、臨床的に自己免疫性小脳性運動失調症が疑われた患者で、1) 抗神経抗体と、既知の抗体の陽性率、2) 臨床像の特徴、3) 抗体の有無や種類で臨床像に差があるかの3点を明らかにすることを目的とし、研究を行った．

### 研究方法

**対象：** 全国 33 施設において、1) 小脳性運動失調発症から半年以内に医療機関を受診、2) 明らかな遺伝歴なし、3) 薬剤・アルコールの影響なし、4) 小脳に血管障害や脳腫瘍

なしの条件を満たし、臨床的に自己免疫性小脳性運動失調症が疑われた 59 名を対象とした．

**方法 1)**ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色による血清中の抗神経抗体のスクリーニング

**方法 2)** 下記の既知の抗体の検索

#### 細胞内抗原抗体

傍腫瘍関連抗体(amphiphysin, CV2, Ma2, Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, Zic4, GAD65, Tr)、抗 Neurochondrin 抗体

#### 細胞膜表面抗体

抗 mGluR1 抗体、抗 GluD2 抗体、抗 IgLON5 抗体、抗 VGCC 抗体

**方法 3** 免疫組織染色の結果に基づく臨床像の検討

#### **(倫理面への配慮)**

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を受け、対象患者より文書による同意を得て行った．

1) 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、2) 岐阜市民病院神経内科

## 研究結果

**結果 1)** 免疫組織染色で全体の 63% で抗体を検出した。その内訳は、主にプルキンエ細胞の細胞質・核が染色性 (intracellular pattern) を示した症例が 44%、主に小脳分子層 and/or 顆粒細胞層の neuropil が染色性 (neuropil pattern) を示した症例が 19% であった。

**結果 2)** 全体の 15% で既知の抗体を検出した。その内訳は、neuropil pattern 群の中では、抗 mGluR1 抗体 3 例、抗 VGCC 抗体 1 例、抗 Zic4 抗体 1 例で、intracellular pattern 群の中では、抗 Yo 抗体 1 例、抗 Ma2 抗体 1 例、抗 GAD 抗体 1 例で、抗体陰性群の中では抗 GAD 抗体 1 例という結果であった。

**結果 3)** 対象患者の臨床的な特徴として、

- 1) 中高齢者に多く、男女比はほぼ同等。
- 2) 約 2 割で先行感染を合併する。
- 3) 約 3 割で腫瘍を合併し、特に intracellular pattern 群が多い。
- 4) 抗体陰性群では、めまいの合併が多い。
- 5) 約 4 割に小脳外症候(認知機能障害、不随意運動、感覚障害、錐体路徴候、味覚障害など)と小脳萎縮を認める。
- 6) 約 8 割で体幹失調を呈する(neuropil 群では全例)。
- 7) 全体の約 9 割に免疫療法が施行され、1 年後の modified Rankin Scale に改善を認めた症例は全体の約半数。
- 8) intracellular pattern 群では、免疫療法の効果が乏しく、neuropil pattern 群では血漿交換療法などの免疫療法に対する反応性を認める。

という結果であった。

## 考察

- 1) ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織学的な検討では、患者血清中の抗神経抗体の検出率は 63% であったが、既知の抗体はわずか 15% であり、未知の抗神経抗体の存在が示唆された。
- 2) intracellular pattern を呈した症例では腫瘍の合併が多く、腫瘍検索と合併腫瘍に対する治療が重要であり、neuropil pattern を呈した症例では免疫療法に対する反応性が期待できると考えられた。

## 結論

自己免疫性小脳性運動失調症における抗神経抗体の検索と臨床像の解析を行った。自己免疫性小脳性運動失調症は、治療可能な小脳性運動失調症であり、その診断および治療法の確立が必要である。抗神経抗体は、本疾患の重要な診断マーカーであり、今後は、自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体の検索システムの構築が必要であると考えられた。

## 文献

Shelly S, et al. Neurochondrin neurological autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e612. doi:10.1212/NXI.0000000000000612

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし