

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

成人の急性自己免疫性脳炎に関する研究

研究分担者 原 誠 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

研究要旨

自己免疫性脳炎患者では、抗神経抗体が病態形成に主要な役割を有し、本抗体の検出体制を分担者は自施設において確立した。本年度の研究では、ラット脳組織を用いた患者髄液の免疫組織化学的手法による新規神経抗体価の定量法を開発し、その臨床応用としてリアルタイムで抗体価の推移を追跡し、治療効果判定のマーカーとして利用可能かを検討した。結果は5例の新規 NMDA 受容体脳炎患者に対してリアルタイムに髄液抗体価の推移を経時的に追跡したところ、免疫療法の経過とともに全例で NMDA 受容体抗体価の低下を認め、臨床症候との改善と相関を示した。本手法を用いた抗体価定量は治療効果判定のマーカーとして利用可能な可能性がある。

A . 研究目的

自施設で既に確立した自己免疫性脳炎患者髄液中の抗神経抗体の検出法を発展させ、自己抗体の抗体価定量法を確立し、臨床応用への発展とその有用性を評価する。

B . 研究方法

既に自施設で確立したラット脳組織を用いた髄液中の抗神経抗体検出法 (tissue-based assay) を応用して髄液抗体価定量法を確立する。具体的には、髄液の検出限界希釈倍率を抗体価として定義する手法 (fluorescence value oriented antibody titration) を確立する。さらに本抗体価定量法を用いて自己免疫性脳炎患者の髄液抗体価を経時的に追跡し、免疫療法の経過と抗体価の推移を評価する。

(倫理面への配慮)

対象患者へは研究参加にあたり書面による同意を得ている。また、本研究で用いる髄液量は少量であるため、通常診療で得られた残検体で遂行可能である。

C . 研究結果

脳炎患者25例中新規に5例の抗神経抗体陽性脳炎患者を検出し、全例で抗NMDA受容体脳炎と診断し、リアルタイムに抗体価の推移を追跡した。全5例において免疫療法施行後に髄液抗体価の低下：中央値8倍(4-16倍)が確認された。

D . 考察

抗神経抗体は診断のみならず、病態形成においても主要な役割を有することが明らかにされている。しかし、抗神経抗体の検出法に確立されたものがなく、脳炎診療において抗体価の推移と病勢との関連については限定的な報告にとどまり、十分に検討さ

れてこなかった。自施設で確立したtissue-based assay法は、髄液中の抗神経抗体の存在を迅速かつ網羅的に検出可能であり、また本手法を応用させたfluorescence value oriented antibody titrationの開発により、抗体価の経時的追跡が可能になり、脳炎診療への応用を実現した。実際に本抗体価測定法で5例のNMDA受容体脳炎患者の抗体価の推移をリアルタイムに追跡したところ、治療に伴う臨床症状の改善と抗体価の推移が相関する傾向が示され、さらに検討を進めていく予定である。自己免疫性脳炎診療における治療効果判定の指標として本手法が有用である可能性があり、さらに検討を進めていく。

E . 結論

本抗体価定量法を用いて、脳炎症状と抗体価推移の相関を追跡することで、臨床応用可能な治療効果判定の指標として利用することが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Nakajima H, Unoda K, Hara Makoto. Severe relapse of anti-NMDA receptor encephalitis 5 years after initial symptom onset. e NeurologicalSci 2019;16:100199.

2) Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, Ariño H, Armangue T, Simabukuro M, Iizuka T, Hara Makoto, Saiz A, Sotgiu S, Dalmau J, Graus F. Neurology 2020;94:e217-224.

2. 学会発表

1) 原誠, 中嶋秀人, 亀井聡 . シンポジウム12 自己免疫性脳炎の診療 update新しい自己免疫性脳炎1 : DPPX抗体関連脳炎およびその他の新規自己免疫性脳炎 . 第37回日本神経治療学会学術集会

2019年11月7日，横浜

2) 原誠，廣瀬聡，溝口知孝，秋本高義，横田優樹，江橋桃子，石原正樹，森田昭彦，中嶋秀人．卵巣未熟奇形腫を合併しSOX1抗体が共陽性であったNMDA受容体脳炎の10歳代女性例．第31回日本神経免疫学会学術集会 2019年9月27日，千葉

3) 廣瀬聡，原 誠，溝口知孝，秋本高義，横田優樹，江橋桃子，石原正樹，森田昭彦，小川克彦，中嶋秀人．抗NMDA受容体脳炎の再発と長期予後の検討．第24回日本神経感染症学会総会・学術大会 2019年10月11日，東京

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし