

第34回 日本神経免疫学会学術集会  
イブニングセミナー3

# 自己免疫性脳炎と 自己抗体の up-to-date

2022年10月20日(木)出島メッセ長崎にて、第34回日本神経免疫学会学術集会が開催されました。イブニングセミナー3では長年、自己免疫性脳炎の研究をされております新潟大学脳研究所モデル動物開発分野・福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座の田中恵子先生を演者に、岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野の木村暁夫先生を座長にお迎えし、「自己免疫性脳炎と自己抗体のup-to-date」というタイトルでご講演いただきました。



演者

**田中 恵子 先生**

新潟大学脳研究所モデル動物開発分野  
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座



座長

**木村 暁夫 先生**

岐阜大学大学院 医学系研究科  
脳神経内科学分野

[開催日: 2022年10月20日 会場: 出島メッセ長崎]



EUROIMMUN



JAPAN

[共催] 第34回日本神経免疫学会学術集会 | EUROIMMUN Japan株式会社

## 自己免疫性中枢神経疾患と自己抗体発見の経緯

腫瘍患者に生じる転移によらない神経症状はremote effect of cancerとして1880年代から知られていたが、1965年に、げっ歯類の脳組織を用いた免疫組織染色により、そのremote effectが自己抗体によるものであることが、初めて報告され<sup>1</sup>、傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)が自己免疫的機序により生じることが注目されるようになった。さらに、1980年代になると自己抗体の標的的研究が盛んになり、演者は、肺がんを有する急性発症の小脳性運動失調症患者の自己抗体研究を行い<sup>2</sup>(図1)、1986年研究成果をNeurologyに投稿したが、同時に米国Mayo clinicからも異なる病型の例で検出された抗体の標的蛋白が報告され、こちらは後にYo抗体と命名された。

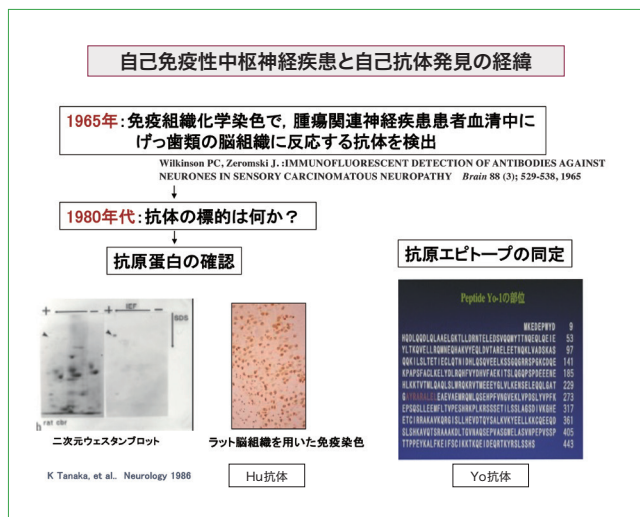


図1. 自己免疫性中枢神経疾患と自己抗体発見の経緯

## PNSと抗神経抗体

1994年、当時PNSと関連する抗神経抗体の研究を行っていたグループが中心となりPNSにおける抗神経抗体検出のためのガイドラインが策定された(図2)。

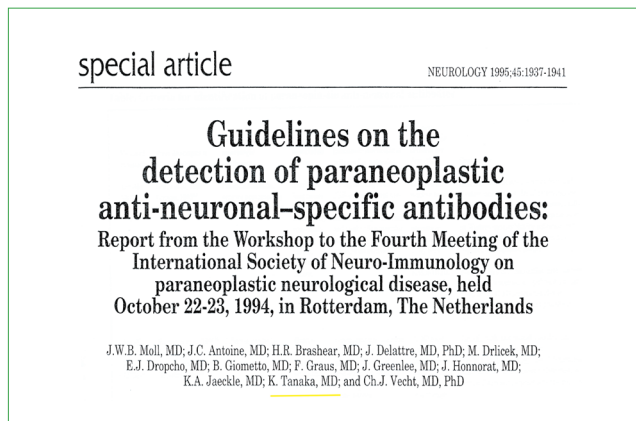


図2. PNSと抗神経抗体検出に関するガイドライン

本ガイドラインでは、一部の群についてはあるが、主たる臨床症候、血清・髄液中の自己抗体種、病型に関連した腫瘍の組み合わせが比較的一定であることが述べられている(図3)。

細胞内抗原に対する抗体を生じる自己免疫性神経障害と関連腫瘍		
自己抗体	主な症状・疾患	背景となる主な腫瘍
抗Yo抗体	小脳失調	子宮癌、卵巣癌、乳癌
抗Hu抗体	辺縁系脳炎・小脳失調	小細胞肺癌
抗Ri抗体	亜急性感覚性ニューロパチー	乳癌
抗Ma-1抗体	オプソクローヌス・小脳失調	睾丸腫瘍
抗CV2/CRMP-5抗体	辺縁系脳炎	小細胞肺癌・胸腺腫
抗recoverin抗体	小脳失調・視神経炎	小細胞肺癌
抗reoverin抗体	視力低下、羞明、光線過敏	
細胞内シナプス関連蛋白に対する抗体		
抗amphiphysin抗体	スティッフパーソン 症候群	乳癌・小細胞肺癌
抗GAD65抗体	スティッフパーソン 症候群	
	小脳失調	

図3. PNSの病型と関連自己抗体および背景腫瘍

## 細胞内抗原を認識する 自己抗体による神経障害機序

これら自己抗体の組織障害への関与を明らかにするため、演者らは抗Yo抗体を用いた疾患モデルの作成を試みたが、抗Yo抗体単独では神経障害に対する直接的な関与は認められなかった<sup>3</sup>。一方、抗Hu/Yo抗体を有する群では、初期に罹患神経組織および腫瘍内に細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cell:CTL)であるCD8陽性CD11b陰性Tリンパ球の浸潤を認め、抗原特異的CTLを介した組織傷害の可能性が示唆された(図4)。

抗Yo抗体を用いた疾患モデル作成の試み

1. Yo抗体を含むIgGをマウス/ラットの脳室内に投与  
→ マウス小脳Purkinje細胞に取り込まれ48時間留まるが細胞変性なし
2. 患者リンパ球をSCIDマウスの脳室内に投与  
→ 発症なし
3. リコンビナントYo蛋白をマウス腹腔内に持続投与  
→ 高力価の抗Yo抗体産生が持続するが、発症なし
4. 3.のマウスを妊娠させ、血液脳関門の未熟な胎児へ抗体を移行させた  
→ 胎児にPurkinje細胞の脱落なし

(K.Tanaka J Neurol 97:101, 1995)

Yo-PCD, Hu-辺縁系脳炎では、病変組織にCD8<sup>+</sup>T細胞浸潤が目立つ  
→ 実際の神経攻撃因子はTリンパ球?

図4. 抗Yo抗体を用いた疾患モデル作成の試み

さらに演者らは、各病型でそれぞれの主要組織適合抗原(Major histocompatibility complex:MHC) class I分子に結合して細胞表面に呈示されるペプチドを探索し、CD8陽性T細胞受容体(T cell receptor:TCR)が、MHC class I分子とともに抗原ペプチドを認識してT細胞が活性化されうること、すなわち抗原感作したCD8陽性T細胞により抗原を発現する神経細胞が障害されうることを確認した<sup>4</sup>(図5)。

培養神経細胞に対するCD8<sup>+</sup>CTLの細胞障害

(K Tanaka Clin Exp Neuroimmunol 2022)

図5. 培養神経細胞に対するCD8陽性CTLの細胞障害

## 細胞表面抗原を認識する自己抗体の発見

2004~2005年に抗アクアポリン4(AQP4)抗体、2007年には抗NMDA受容体抗体など、細胞表面抗原を認識する自己抗体が相次いで報告された。いずれも非常に特徴的な臨床像を呈する一群であり、自己抗体の検査に大きなインパクトを与えた。これらの細胞表面抗原を認識する自己抗体は受容体としての機能を保持する高次構造を保った抗原を認識し、一般的に血液浄化療法・免疫療法が神経症状の改善に有効である(図6)。

自己免疫性中枢神経疾患と自己抗体発見の経緯

2004~2005年:抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎(NMOSD)

Lennon VA, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med. 2005;202:473

**NMO-IgGは中枢神経の水チャネルAquaporin4(AQP4)を認識するAQP4抗体は、アストロサイトの細胞膜に結合するAQP4を発現させた細胞を抗原としてCBA法で検出する**

↓

2007年:抗NMDA受容体抗体陽性脳炎

Ojalosa J, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. Ann Neurol. 61: 25-36, 2007.

- ・若年・女性に好発する急性発症の精神症状・意識障害・けいれん・ジスキネジア・自律神経症状・呼吸不全などを生じる脳炎
- ・卵巣奇形腫の合併が多い

図6. 細胞表面抗原を認識する自己抗体の発見

抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎は高度の視神経・脊髄病変を生じ、再発頻度が高い機能予後不良の疾患である。演者らが診断した本邦500例以上におよぶ抗AQP4抗体陽性例の臨床疫学的特徴を示す(図7)。

AQP4-Ab陽性例の特徴(新潟大学・金沢医大:2006-2009)

陽性例(男性/女性)	<b>583例(47/502,女性91.4%)</b>
発症時年齢	<b>42.9±15.9(平均44)</b>
年間再発率	<b>1.4±1.1</b>
EDSSスコア	<b>5.6±2.6</b>
初発部位(%)	<b>視神経:49.0, 脊髄:46.4, 大脳:8.6, 脳幹:9.2</b>
MRI	<b>Long spinal cord lesion(LCL):72.7%, 大脳:51.1%, 脳幹:29.0%, 視神経:41.7</b>
高度視力障害(失明)	<b>115/401(28.6%) (65/401:16.2%)</b>
自己免疫疾患	<b>SjS synd. 42/212(19.8%), Thyroid 29/212(13.6%)</b>
自己抗体	<b>SS-A/SS-B 90/260(34.6%), ANA136/249(54.6%)</b>
OCB(+)/MBP(+)(%)	<b>12.0/57.5</b>

図7. 抗AQP4抗体陽性例の特徴

抗MOG抗体は小児および成人の視神経炎の重要な自己抗体として認識され始めており、抗AQP4抗体と同時に検討されることも多い。視神経炎への免疫療法は比較的反応良好とされるが再発も多い<sup>5</sup>(図8)。現時点では抗MOG抗体関連疾患は極めて多様性に富んだ病変分布を呈する一群ではあるが、独立した疾患概念として認識されている<sup>6</sup>。

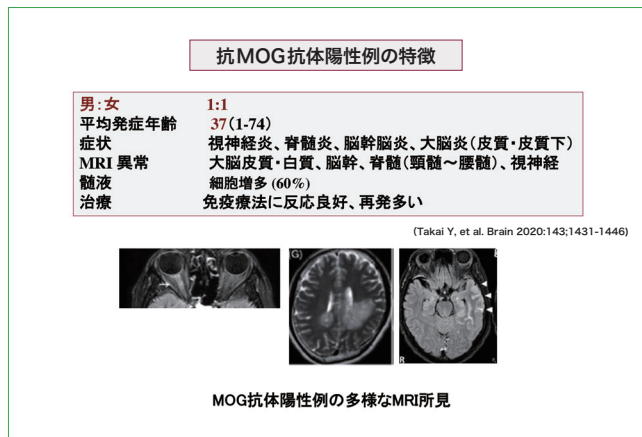


図8. 抗MOG抗体陽性例の特徴

抗NMDA受容体脳炎は、精神症状、けいれん、不随意運動、中枢性低換気、自律神経症状を呈し、若い女性に多く、卵巣奇形腫の合併を認めることが知られている(図6)。

抗NMDA受容体脳炎では、神経組織に反応する抗体が、神経症状の発現に一義的な役割を担っていると考えられる疾患であり、血漿交換療法や抗体産生抑制療法が神経症状の改善に繋がる<sup>7</sup>。演者らも、マウスの海馬スライス標本に患者検体を添加することでNMDA受容体機能が特異的に阻害されることを示し、同抗体が本症の記憶力障害や精神症状の発現に関与している可能性を実験的に証明した<sup>8</sup>。さらに、マウスの脳室内に患者由来IgGを持続投与し各種行動解析をした結果、水迷路試験で空間認知機能が低下していることを証明した<sup>9</sup>(図9)。

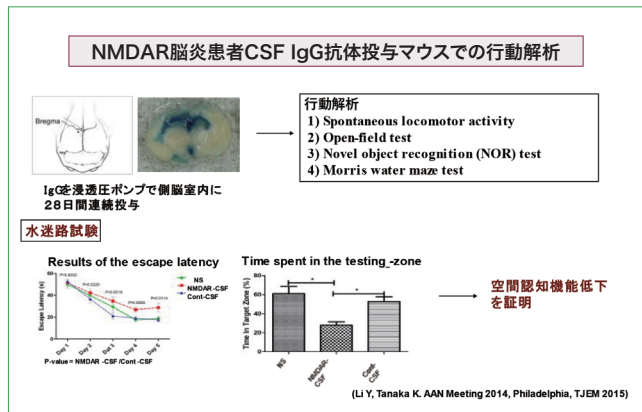


図9. 抗NMDA受容体抗体による空間認知機能への影響

## 相次いで報告される様々な自己抗体

2007年の抗NMDA受容体脳炎の報告を契機に、自己免疫性脳炎に関連する新たな自己抗体が相次いで報告されている(図10)。これら自己抗体を全て検討することは容易ではないが、それぞれの特徴を捉えておく必要がある。

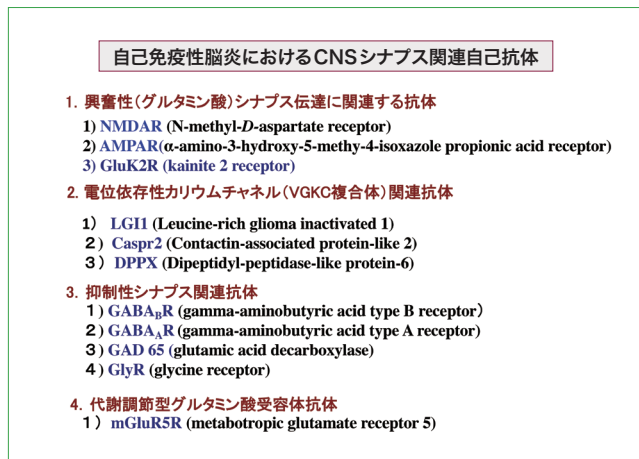


図10. 自己免疫性脳炎におけるCNSシナプス関連自己抗体

まず、抗NMDA受容体脳炎は、その他のシナプス関連受容体抗体陽性例とは異なり、前述した特徴を有する(図11)。

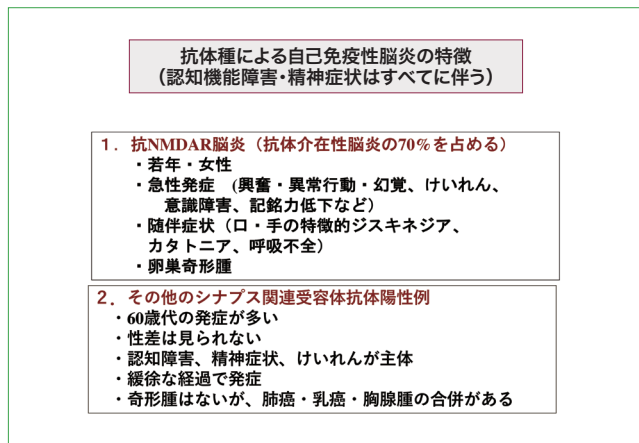


図11. 抗体種による自己免疫性脳炎の特徴



抗LGI1抗体は、抗NMDA受容体抗体に次いで検出頻度が高く、その臨床的特徴として辺縁系脳炎を主徴とし、FBDS (Faciobrachial dystonic seizures) が先行するケースが多い。また、抗NMDA受容体脳炎とは異なり、多くの症例でMRI (側頭葉内側) 像の異常を認める<sup>10</sup>(図12)。一方、抗CASPR2抗体陽性例では、FBDSは見られず、ニューロミオトニア (手指や足趾の開閉制限など) や、腫瘍合併を特徴とする (図13)。

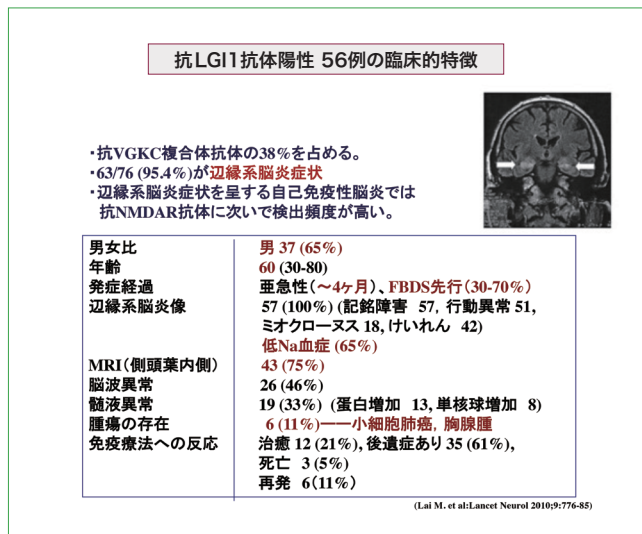


図12. 抗LGI1抗体陽性の臨床的特徴

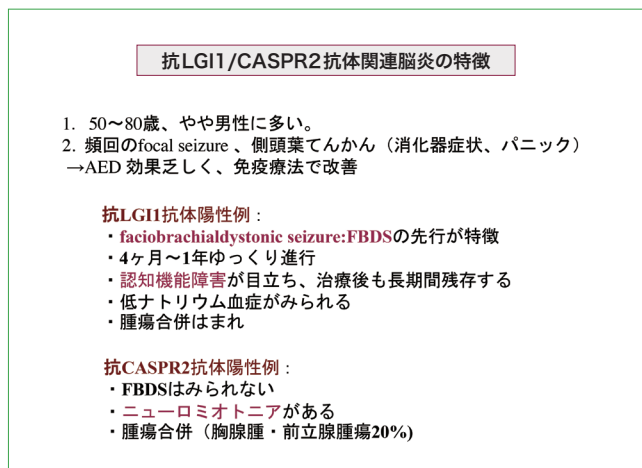


図13. 抗LGI1/CASPR2抗体関連脳炎の特徴

抗LGI1抗体陽性の自己免疫性脳炎は、認知症との鑑別が困難な例があるので注意が必要である<sup>11</sup>(図14)。その他の自己抗体関連脳炎の特徴については図15を参照のこと。

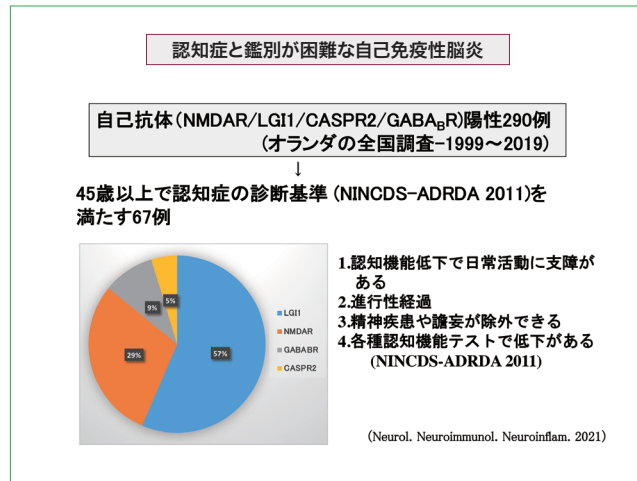


図14. 認知症と鑑別が困難な自己免疫性脳炎

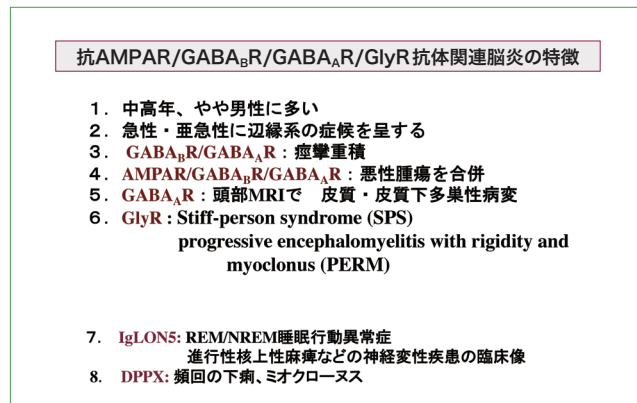


図15. 抗AMPA<sub>R</sub>/GABA<sub>B</sub>R/GABA<sub>A</sub>R/GlyR抗体関連脳炎の特徴

## 自己抗体の検出法

細胞内抗原を標的とする自己抗体の検出法には、組織での抗原局在を検出する免疫組織化学法、抗原を蛋白小断片にして可溶化した抗原として用いるウェスタンブロット法やELISA法、免疫沈降法、細胞に抗原を発現させて検出に用いるCell Based Assay (CBA) 法などがある(図16)。現状では多くの自己抗体検査は保険未収載であり、測定も一部の検査機関や研究機関に限られている。

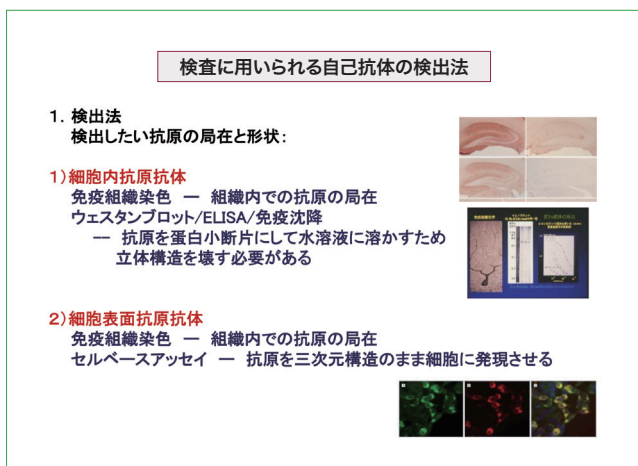


図16. 検査に用いられる自己抗体の検出法

細胞表面抗原を標的とする自己抗体の検出法には、抗原の三次元構造を細胞表面に発現させて検出するCBA法が有用である。CBA法には生細胞を使用するLive CBA法と、抗原を発現させた細胞を固定して使用する方法(Fixed CBA)がある。演者らの研究では、抗NMDAR抗体のLive CBA法と市販のFixed CBA法を比較したところ、一致率が高い結果が得られた<sup>12)</sup>。

さらに、組織切片での抗原局在を検出するTissue Based Assay (TBA)は、脳組織切片に患者の髄液や血清を反応させて抗体のスクリーニングを行う方法で、現在市販品が使用可能である。TBA法は、原理的には様々な自己抗体を捉えることが可能であるが、染色パターンによる標的抗原の推定は容易ではない。

イムノブロット法はメンブレン等に固定された抗原(蛋白小断片)を使用して検出する。手技が比較的容易で、民間の検査センター(現時点では株式会社ビー・エム・エル他)で受託が可能である。本法は、複数項目を一度に検査でき効率的だが、偽陽性や偽陰性の鑑別に注意が必要である<sup>13)</sup>。結果の解釈には、臨床症候を十分に検討し、可能であれば異なる手法を組み合わせることで確認することが推奨される。

## 抗体検査の有用性

自己抗体が関連する中枢炎症性疾患は、認知症、精神疾患、てんかん、運動異常症、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺などの神経変性疾患に類似する臨床的特徴を示すことがある。時に一部の症状のみが前景に出る場合があるが、何らかの辺縁系脳炎の症候を示す場合には抗体検査が鑑別に有用である(図17)。

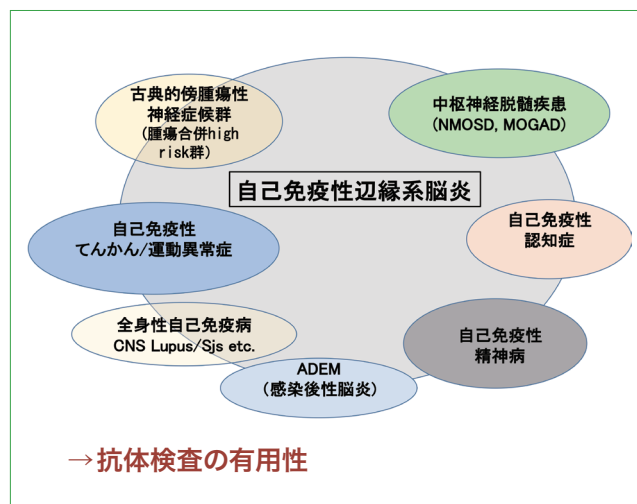


図17. 抗体検査の有用性

## 自己抗体に基づく鑑別の留意点

臨床的特徴と密接に関わる特異的自己抗体の検出は、診断、治療方針決定、経過のフォロー、病態機序を考える上で有用である。特に、以下の3つの特徴を有する自己抗体の検出は臨床的意義がさらに増すと考えられる。

1. 多数例で広く検出される抗体であり抗体種と臨床的特徴に一定の関連がある
2. 繰り返しの検査および異なる手法で同じ抗体が検出され、抗体価が高い
3. 抗体除去・抗体産生抑制療法で神経症状の改善が得られる

また、将来的には臨床的に有用な自己抗体検査がinternationalに標準化されることが望ましい。

## おわりに

自己抗体が診断的意義を有する中枢神経炎症性疾患への認識は、近年急速に拡大している。

細胞内抗原に対する抗体の多くは、悪性腫瘍が引き金となり、共通抗原を有する神経組織をも標的にする古典的傍腫瘍性神経症候群のマーカーである。症候-腫瘍-抗体の間に一定の関連があり、抗Yo/Hu抗体などの命名で、ウェスタンブロットおよび免疫組織染色パターンで評価される。

一方、近年報告が相次ぐ細胞表面抗体は、細胞膜に発現する受容体などを標的とする抗AQP4/NMDAR抗体など多数の抗体種があり、抗体除去療法で神経症状の改善が期待できる。立体構造を保持する抗原を細胞表面に発現させて検出するCell Based Assay法で検出が可能である。自己免疫性脳炎の鑑別は、自己抗体に基づく検査結果と臨床像を合わせて評価する必要がある。

## 謝辞

共同研究者ならびに貴重な検体をご提供いただいた全国諸施設の多くの先生方に深謝いたします。

### 共同研究者 (敬称略)

新潟大学脳研究所モデル動物開発分野	川村 名子
	崎村 建司
	阿部 学
金沢医科大学神経内科	藤田 充世
	永石 彰子
	松井 真
金沢医科大学総合医学研究所	北川 陽子
	堀 喜代江
金沢医科大学生理学	加藤 伸朗
秋田大学医学部附属病院精神科	筒井 幸
	神林 崇
	三島 和夫
岡山大学精神神経病態学	高木 学

## 座長からのコメント

岐阜大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学分野

木村 暁夫 先生

今回の御講演で田中先生には、自己免疫性脳炎に関連する自己抗体に関し、これまでの歴史、抗体の種類と病態における役割、代表的な自己抗体陽性患者の臨床的特徴、抗体検出法の種類と問題点など幅広いテーマで、非常に分かりやすいお話をいただきました。

近年、新たな自己抗体の発見が、自己免疫性脳炎の発見とその後の治療につながっています。今後も自己免疫性脳炎の診断と治療に際し、自己抗体測定の有用性が増すことが予想されます。今回の御講演で得られた知識を、今後の実臨床に役立てていきたいと思っています。

## COI

第34回 日本神経免疫学会 COI開示

筆頭発表者名:田中 恵子

所属:新潟大学脳研モデル動物開発分野・非常勤講師

福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座・特任教授

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

⑥ 講演料:住友ファーマKK, 大日本製薬

⑦ 奨学寄付金:日本製薬

⑧ 寄付講座所属:一般財団法人脳神経疾患研究所

## 文献

1. Wilkinson PC, Zeromski J (1965) Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain*. 88: 529-538.
2. Tanaka K, Yamazaki M, Sato S, *et al.* (1986) Antibodies to brain proteins in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurology*. 36(9):1169-1172.
3. Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S, *et al.* (1995) Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to paraneoplastic cerebellar degeneration lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Neurol Neurosurg*. 97(1):101-105.
4. Tanaka, K, Tani, T, Ogawa, K, *et al.* (2022) Trial of cytotoxic T cell induction in mice as an ex vivo model of paraneoplastic neurologic syndrome with anti-Hu antibodies. *Clin Exp Neuroimmunol*. 13(4):316-322
5. Takai Y, Misu T, Kaneko K, *et al.* (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 143(5):1431-1446.
6. 藤盛 寿一, 中島 一郎 (2021) 抗MOG抗体関連疾患. *BRAIN and NERVE*. 73(5):483-488.
7. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, *et al.* (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 7:1091-1098.
8. Zhang Q, Tanaka K, Sun P, *et al.* (2012) Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis*. 45(1):610-615.
9. Li Y, Tanaka K, Wang Li, *et al.* (2015) Induction of memory deficit in mice with chronic exposure to cerebrospinal fluid from patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Tohoku J. Exp. Med*. 237, 329-338
10. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, *et al.* (2010) Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 9(8):776-785.
11. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, *et al.* (2021) Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 8(5):1039.
12. Tanaka, K, Kitagawa, Y, Hori, K, *et al.* (2021). Evaluation of the concordance between GluN1-GluN2 heteromer live-cell-based assay and GluN1 monomer biochip kit assay on anti-NMDAR autoantibody detection. *J Immunol Methods*. 499, 113150.
13. Déchelotte B, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, *et al.* (2020) Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 7(3):e701.