

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15445

研究課題名(和文) 抗IgLON5抗体関連疾患の臨床スペクトラムの解明と治療法の確立

研究課題名(英文) Clinical study of anti-IgLON5 autoantibody related disorders

研究代表者

木村 暁夫 (Kimura, Akio)

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00362161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗IgLON5抗体関連疾患は、睡眠障害、球麻痺症状、運動異常症、認知機能障害などを呈し、病理学的にはタウオパチーをきたす自己免疫性神経疾患である。今回、cell based assayにより、進行性核上性麻痺74名、パーキンソン病60名、多系統萎縮症49名、大脳皮質基底核症候群(CBS)48名、前頭側頭型認知症15名、運動ニューロン疾患12名の血清中において、抗IgLON5抗体を検索した。その結果、臨床診断基準を満たしたCBS患者の血清中において抗IgLON5抗体を検出した。この患者では、免疫療法が有効であった。CBSの臨床像を呈する抗IgLON5抗体関連疾患が存在することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果として、抗IgLON5抗体関連疾患の臨床スペクトラムは従来の報告よりも広いことが明らかとなり、現在、睡眠障害型、球麻痺症候群、PSP様症候群、認知機能障害型、末梢神経障害型、小脳症候群、CBS、球麻痺型運動ニューロン病mimicsの8病型が存在すると考えられる。免疫療法が有効であることから、上記の臨床像を呈する患者では、抗IgLON5抗体の検索を念頭に置く必要がある。

研究成果の概要(英文)：Anti-IgLON5 disease is a novel neurological disorder characterized by disturbed sleep, bulbar dysfunction, movement disorders, oculomotor abnormalities, and cognitive impairment. Neuropathological findings have also revealed tauopathy. In this study, we examined anti-IgLON5 antibodies in serum samples of 74 patients with progressive supranuclear palsy, 60 patients with Parkinson disease, 49 patients with multiple system atrophy, 48 patients with corticobasal syndrome (CBS), 15 patients with front-temporal dementia, and 12 patients with motor neuron disease. As a result, we firstly identified a patient with anti-IgLON5 disease presenting with CBS that meets the diagnostic criteria of probable corticobasal degeneration. This patient responded to immunotherapy, confirmed both clinically and radioisotope assessments. The present case highlights the importance of testing for anti-IgLON5 antibodies in patients with CBS who can potentially benefit from immunotherapy.

研究分野：臨床神経学

キーワード：抗神経抗体 自己免疫性脳炎 IgLON5 大脳皮質基底核症候群 タウオパチー

1. 研究開始当初の背景

2014年に、スペインのSabaterらは、8名の特異的な睡眠・呼吸障害をきたした患者において血清・髄液中に、神経細胞接着因子の1つであるIgLON5に対する自己抗体を検出し、自己免疫が関与する中枢神経疾患として世界で初めて報告した(Sabater L, et al., Lancet Neurology 2014)。睡眠障害の特徴は、ビデオ終夜ポリソムノグラフィーで確認される、閉塞性睡眠時無呼吸、REM睡眠行動障害、ノンレム睡眠中の、単純、もしくは生活動作に似た複雑な動作を伴う発声、睡眠前半において未分化なノンレム睡眠または構造化不良なステージN2を特徴とするものであった。4名は睡眠障害で発症、主徴とし、2名は歩行障害が先行し、その後、球麻痺、運動失調または舞踏運動を呈した。5名では眼球運動異常を認めた。6名は慢性の経過を呈し、発症から死亡または最後の受診までの期間は中央値5年であった。6名で、覚醒中または睡眠中の突然死が生じた。また、調べた4名全例で、HLA-DRB1*1001およびHLA-DQB1*0501アレルを有しており、病態機序に共通する自己免疫病態の合併が示唆された。2名に対し病理学的検討が行われ、主に脳幹と視床下部の神経細胞の喪失と異常リン酸化タウの沈着を認めた。

その後も、世界で抗IgLON5抗体陽性患者が相次いで報告され、その臨床像の解析により多彩な神経症状を呈する疾患群であることが明らかとなり、抗IgLON5抗体関連疾患という概念が確立した。2016年にGaigらは、22名の抗IgLON5抗体関連疾患患者の臨床像を報告した。睡眠障害を100%、球麻痺症状を91%、歩行不安定性および易転倒性を73%、自律神経障害を64%、運動異常症を64%、眼球運動障害を59%、認知機能障害・精神症状を41%に認めた(Gaig C, et al. Neurology 2017)。彼らは、抗IgLON5抗体関連疾患を、大きく4病型に分類した。すなわち睡眠障害型(36%)、球麻痺症候群(27%)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)様症候群(23%)、認知機能障害型(14%)に分類した。また治療に関しては、90.9%の患者で免疫療法が施行され、反応をみとめたのは、わずか10%にとどまった。しかし同時期に発表された、Honoratによる20名の抗IgLON5抗体関連疾患患者の報告では、50%に免疫療法が施行され、この中の80%に反応がみられたと報告されている(Honorat J, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017)。

研究開始当初、上記の抗IgLON5抗体関連疾患の臨床像に関する特徴が報告されていた。これらの特徴は、神経変性疾患であるPSP、多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)、運動ニューロン疾患(motor neuron disease; MND)に類似する症状であり、これらの疾患と臨床診断されている患者の中に、抗IgLON5抗体関連疾患患者が含まれている可能性が示唆された。一方、本邦では同疾患患者は報告されていなかった。

2. 研究の目的

本邦における抗IgLON5抗体関連疾患患者の検索と、その抗体陽性患者の臨床像を明らかにすることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

【1】抗IgLON5抗体の検出系の確立

抗IgLON5抗体の検出系を確立するために、既報(Sabater L, et al., Lancet Neurology 2014)を参考として、IgLON5のプラスミドをtransfectionしたHEK293細胞によるCell based assay (CBA)系を確立した。また同時にラット脳凍結切片を用いた免疫組織染色を行い、染色パターンを確認した。

【2】対象患者における抗IgLON5抗体の検索

対象患者として、特にその臨床像の類似性から、パーキンソン病やパーキンソン病関連疾患およびMNDを主な対象疾患として抗IgLON5抗体の検索を行った。具体的には下記の患者となる。

- 1) PSP 74名
- 2) パーキンソン病 60名
- 3) MSA 49名
- 4) 大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome; CBS) 48名
- 5) 前頭側頭型認知症 15名
- 6) MND(主に球麻痺型) 12名
- 7) 分類不能なパーキンソニズム 4名
- 8) 運動異常(不随意運動)症 21名
- 9) 脳炎・脳症 127名
- 10) 睡眠障害 2名

確立したCBA系を用い、上記対象患者の血清中の抗IgLON5抗体を検索した。また、ラット大脳・小脳凍結切片を用いて、免疫組織染色を行い抗神経抗体の検索をおこなった。

【3】神経細胞膜表面抗原を認識する新規抗神経抗体の同定

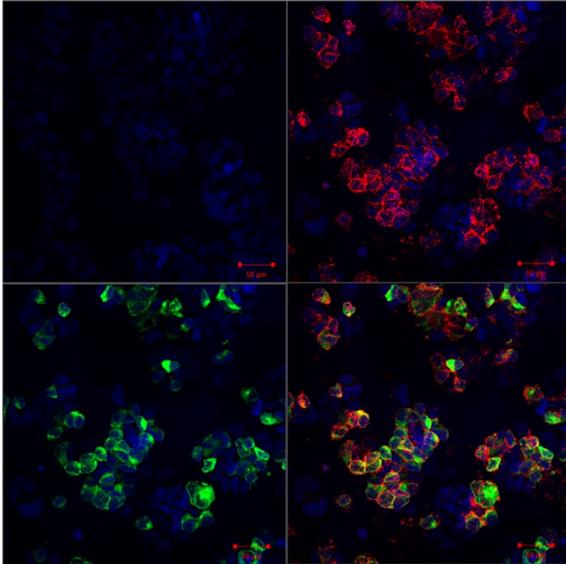
対象患者の中で、抗 IgLON5 抗体は検出されなかったが、ラット脳を用いた免疫組織染色により、抗神経抗体の存在が確認された症例の血清を用い、新規抗神経抗体の検索と認識抗原蛋白の同定を行った。ラット海馬初代培養神経細胞を用いた免疫細胞染色を行い、神経細胞膜表面抗原を認識する抗体が確認された症例において、同じ培養神経細胞に患者血清を加え免疫沈降を行い、その後の SDS-PAGE により分離した特異的なバンドを切り出し、質量分析により抗原蛋白を同定した。

4. 研究成果

【1】対象患者における抗 IgLON5 抗体の検出

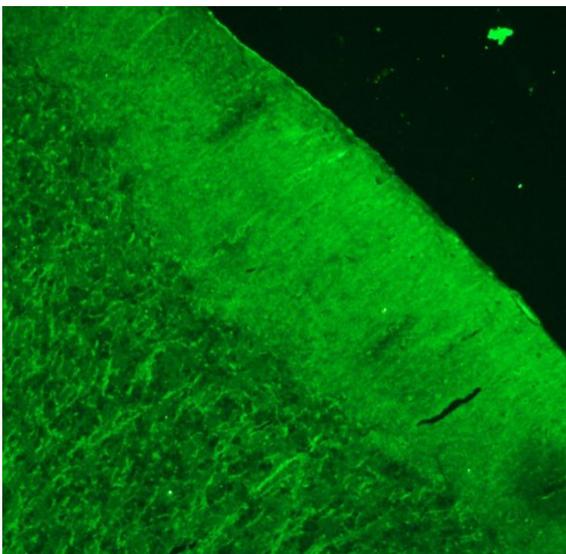
1 例の CBS 患者の血清中において抗 IgLON5 抗体を確認した(図 1)。一方、それ以外の対象患者では、抗 IgLON5 抗体は検出されなかった。この抗 IgLON5 抗体陽性患者の血清を用いた免疫組織染色では、小脳分子層の neuropil に強い染色性をみとめた。患者でみとめた染色パターンは既報の抗 IgLON5 抗体陽性症例における免疫組織染色パターンに一致するものであった(図 2)。

図 1) IgLON5 を発現させた HEK293 細胞を用いた Cell based assay



対照患者の血清では反応せず(左上),陽性患者の血清でのみ反応がみられた(右上は2次抗体の抗ヒト IgG 抗体が赤で,左下はプラスミドのタグである GFP が緑で明示される。右下は両者の重ね合わせ画像)。

図 2) ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色



抗体陽性患者の血清を一次抗体とし、抗ヒト IgG 抗体を二次抗体として免疫組織染色を行った。小脳分子層の Neuropil が染色性を示した、

【2】抗 IgLON5 抗体陽性患者の臨床像の検討

約 4 年の経過で緩徐に進行する歩行障害をきたした 85 歳女性患者の血清中において抗 IgLON5 抗体を検出した。神経学的には、構成失行、上肢の軽度の筋強剛、下肢の左優位の痙縮とジストニア、皮質性感覚障害、左上下肢の運動失調、立位歩行の異常をみとめ Armstrong の診断基準から Clinical research criteria for probable sporadic CBD と診断した。軽度の不眠と閉塞性睡眠時無呼吸を認めたが、脳幹症状は認めなかった。髄液細胞増多はなく、頭部 MRI で右大脳半球優位の脳萎縮、脳血流シンチで右優位の血流低下、Dopamine transporter (DAT) シンチで右優位に両側線条体の集積低下を認めた。大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg) により、左半身の失行、歩行障害が改善し、脳血流シンチ、DAT シンチ所見でも改善を認めた。CBS の臨床表現型を呈した抗 IgLON5 抗体陽性患者を世界で初めて報告した (Fuseya K, et al. *Mov Disord Clin Pract.* 2020.)。

【3】新規細胞膜表面抗原抗体の同定

緩徐に進行する起立歩行障害をきたし、臨床的に PSP が疑われた 80 歳女性患者の血清中に、神経細胞膜表面抗原を認識する新規抗神経抗体を検出し、その認識抗原蛋白を同定した。同定した抗原蛋白の役割は十分に解明されていないが、IgLON5 と同様、細胞外に IgG 様ドメインを有する神経細胞接着因子であった。この新規抗体の特異性を検証するために、同抗原を発現する COS7 細胞を用いた CBA を確立した。現在この確立した検出系を用い、多くの神経疾患患者の血清中で同抗体を検索することにより、抗体の特異性を検証している。

【4】抗 IgLON5 抗体の病的意義に関して

抗 IgLON5 抗体の病的意義に関し、Sabater らは、抗 IgLON5 抗体のサブクラスは IgG4 と IgG1 で、患者の IgG を添加して、1 週間神経細胞を培養すると、主に IgG1 サブクラスの抗体の作用により細胞膜表面に発現する IgLON5 が特異的に減少することを報告している (Sabater L, et al. *J Neuroinflammation* 2016)。また Landa らは、患者の IgG を添加して 3 週間神経細胞を培養すると、樹状突起の細胞骨格が障害されて、塊状や環状などの形態変化が起こることを報告している (Landa J, et al. *Ann Neurology* 2020)。また同報告では、患者の髄液中では Neurofilament light chain が、上昇していることを確認している。また最近、ヒト iPS 細胞由来の神経細胞に抗 IgLON5 抗体を添加することにより、リン酸化タウ陽性細胞の増加と神経細胞死が誘導されることが報告されている (Ryding M, et al. *Cells*, 2021)。以上より抗 IgLON5 抗体は、病態に直接関与している可能性が示唆される。

【研究成果のまとめ】

- Cell based assay による抗 IgLON5 抗体の検出系を確立した。
- 臨床的に Clinical research criteria for probable sporadic CBD と診断した患者の血清中において抗 IgLON5 抗体を検出した。
- 現時点において、抗 IgLON5 抗体関連疾患の臨床病型は、睡眠障害型、球麻痺症候群、PSP 様症候群、認知機能障害型、末梢神経障害型、小脳症候群、CBS、球麻痺型運動ニューロン病 mimics の 8 病型が存在すると考えられた。
- 抗 IgLON5 抗体陽性患者に対し、IVIg 療法を施行し、臨床および画像所見の改善をみとめた。抗体が病態に及ぼす直接的な作用を示唆する報告も多く、発症早期の免疫療法は有効であると考えられた。
- 臨床的に PSP が疑われた患者の血清中で、神経細胞膜表面抗原を認識する新規抗神経抗体を同定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kimura Akio, Takekoshi Akira, Yoshikura Nobuaki, Hayashi Yuichi, Shimohata Takayoshi	4. 巻 332
2. 論文標題 Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 91 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Akio, Takemura Masao, Yamamoto Yasuko, Hayashi Yuichi, Saito Kuniaki, Shimohata Takayoshi	4. 巻 334
2. 論文標題 Cytokines and biological markers in autoimmune GFAP astrocytopathy: The potential role for pathogenesis and therapeutic implications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 576999 ~ 576999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.576999	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ono Yoya, Yoshikura Nobuaki, Takekoshi Akira, Ohe Naoyuki, Hayashi Hisamitsu, Yamada Megumi, Hayashi Yuichi, Kimura Akio, Shimohata Takayoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Brain Abscess Presenting as Prolonged Headache in a Patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis under Mechanical Ventilation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 581 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3709-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fuseya Kimiharu, Kimura Akio, Yoshikura Nobuaki, Yamada Megumi, Hayashi Yuichi, Shimohata Takayoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Corticobasal Syndrome in a Patient with Anti IgLON5 Antibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mdc3.12957	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natori Takahiro, Shindo Kazumasa, Okumura Akihiro, Kimura Akio, Takiyama Yoshihisa	4. 巻 -
2. 論文標題 A treatable case of autoimmune GFAP astrocytopathy presenting chronic progressive cognitive impairment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-020-04454-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokimura Ryo, Matsuda Nozomu, Kobayashi Shunsuke, Kimura Akio, Kanai Kazuaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Abnormal evoked potentials in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100229 ~ 100229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2020.100229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Akio, Takekoshi Akira, Yoshikura Nobuaki, Nakanishi Etsuro, Shimohata Takayoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 218 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 木村暁夫, 吉倉延亮, 下畑享良	4. 巻 271
2. 論文標題 脳神経内科学 自己免疫性GFAPアストロサイトパチー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 724 ~ 725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Akio, Takekoshi Akira, Yoshikura Nobuaki, Hayashi Yuichi, Shimohata Takayoshi.	4. 巻 332
2. 論文標題 Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 91 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Akio, Takemura Masao, Serrero Ginette, Yoshikura Nobuaki, Hayashi Yuichi, Saito Kuniaki, Inuzuka Takashi	4. 巻 137
2. 論文標題 Higher levels of progranulin in cerebrospinal fluid of patients with lymphoma and carcinoma with CNS metastasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 455 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-017-2742-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikura Nobuaki, Kimura Akio, Fukata Masaki, Fukata Yuko, Yokoi Norihiko, Harada Naoko, Hayashi Yuichi, Inuzuka Takashi, Shimohata Takayoshi	4. 巻 319
2. 論文標題 Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 63 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2018.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Yuichi, Shibata Hideaki, Kudo Takuya, Nishida Shohei, Ishikawa Rie, Moriya Chie, Suzuki Akio, Kimura Akio, Inuzuka Takashi	4. 巻 57
2. 論文標題 Drug-induced Pressure Ulcers in a Middle-aged Patient with Early-stage Parkinson's Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9700-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村暁夫、竹腰 顕、吉倉延亮、林 祐一、下畑享良
2. 発表標題 自己免疫性GFAPアストロサイトパチーは特徴的な臨床像を呈するステロイド反応性髄膜脳脊髄炎である
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村暁夫、竹村正男、山本康子、吉倉延亮、林 祐一、斉藤邦明、下畑享良
2. 発表標題 自己免疫性GFAPアストロサイトパチーにおける髄液サイトカインおよび中枢神経障害マーカーの検討
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤琢哉、木村暁夫、東田和弘、山田 恵、林 祐一、下畑享良
2. 発表標題 緩徐進行性の痙性対麻痺を呈した自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの一例
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉倉延亮、木村 暁夫、林 祐一、安井 敬三、下畑 享良
2. 発表標題 抗mGluR1抗体陽性小脳性運動失調症に対し早期の免疫療法が有効である
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹腰 颯、木村 暁夫、吉倉 延亮、深田 優子、深田 正紀、下畑 享良
2. 発表標題 未知の抗神経細胞表面抗体を有する亜急性小脳失調症患者の臨床像の検討
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉倉 延亮、木村 暁夫、横井 紀彦、深田 優子、深田 正紀、下畑 享良
2. 発表標題 特発性小脳失調症の患者血清中に高頻度に抗神経細胞表面抗体が出現する
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村暁夫、原田斉子、吉倉延亮、林 祐一、西田 浩、下畑享良
2. 発表標題 抗GFAP抗体陽性髄膜脳炎の1例
3. 学会等名 第30回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村暁夫、竹村正男、吉倉延亮、林 祐一、下畑享良
2. 発表標題 髄液Progranulinは悪性リンパ腫および髄膜癌腫症のバイオマーカーである
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉倉延亮、木村暁夫、横井紀彦、深田優子、深田正紀、下畑享良
2. 発表標題 Sporadic Adult-Onset Ataxia of unknown etiologyにおける神経細胞膜表面抗原を認識する抗神経抗体の検索
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木村暁夫、下畑享良	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 242
3. 書名 非定型パーキンソニズム - 基礎と臨床 - 病態の解明と治療法の確立に向けて - 自己免疫.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------