

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591171

研究課題名（和文）慢性甲状腺炎に伴う自己免疫性橋本脳症の臨床免疫学的検討

研究課題名（英文）Clinical and immunological studies of autoimmune Hashimoto's encephalopathy associated with chronic thyroiditis

研究代表者

米田 誠（YONEDA MAKOTO）

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：70270551

研究成果の概要（和文）：慢性甲状腺炎（橋本病）に伴い、自己免疫的機序で様々な精神・神経徴候を呈する疾患が橋本脳症として近年注目されている。本研究代表者らは、本疾患に特異的な診断マーカー（抗 NAE 抗体）を見出し、初めて血清による診断が可能となった。現在までに、1350 件以上の解析を行い、臨床・免疫学的特徴を明らかとし、早期診断と治療に寄与してきた。また、この抗体を含む血清や髄液が及ぼす小脳のシナプス伝達やプロテオーム（蛋白質）の変化などの病態を明らかとした。

研究成果の概要（英文）：Hashimoto's encephalopathy (HE) is a distinct clinical entity which is associated with chronic thyroiditis, and presents with various neuropsychological features. We recently developed a novel diagnostic marker, anti-NAE autoantibodies, in sera from HE patients. We have analyzed over 1,350 patients, and revealed clinical and immunological characters of HE. Furthermore, we have investigated the pathogenic mechanisms such as changes in the synaptic transmission and proteomes, supplemented by the sera from HE patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内分泌学

キーワード：橋本脳症，自己抗体，プロテオミクス，臨床解析

1. 研究開始当初の背景

慢性甲状腺炎（橋本病）は、日本人の数%

が罹患する極めて高頻度の疾患で、一部の患者において、自己免疫的機序で精神・神

経症状（脳症）を呈し，“橋本脳症”と呼ばれている。橋本脳症は、ステロイドなどで治療可能な疾患にもかかわらず、未診断・治療の患者も多数存在すると考えられる。近年、本研究代表者らは、橋本脳症の診断マーカーとして自己抗体(抗N末端α-エノラーゼ抗体;NAE抗体)を同定し、血清診断を初めて可能とした。橋本脳症の臨床スペクトラムは広く、臨床・免疫学的特徴を明らかとすることは、治療可能な橋本脳症を広く認知する上で極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究では、多数の橋本脳症症例の臨床徴候・検査/画像所見を解析し、臨床スペクトラムを明らかにする。また、橋本脳症の診断マーカーである抗NAE抗体の免疫的機序を検討する。さらに、プロテオーム解析を用いて抗NAE抗体以外の新規自己抗体を検索し抗原分子を同定する。橋本脳症の臨床的スペクトラムと免疫学的背景・機序を明らかにし、潜在症例を含めた本症の早期診断・治療への道を開く。

3. 研究の方法

(1) 橋本脳症の多数症例の臨床・画像解析:

- ①多数症例の抗NAE抗体の解析: 国内外の多施設から多数の抗NAE抗体(橋本脳症の診断マーカー)の解析の依頼がある。既に構築してある遺伝子組み換えNAE蛋白を用いた免疫ブロット法により、橋本脳症患者血清中の抗NAE抗体の有無・力価(倍々希釈法)を解析する。(学内倫理審査委員会承認)
- ②臨床スペクトラムの解析: 臨床病歴(橋本病の既往の有無、症状の再発、他の自己免疫疾患の合併、治療の種類と反応性)、臨床徴候(意識障害、精神症状、けいれん、不随意運動、小脳失調など)、検査所

見(甲状腺機能、抗甲状腺抗体、髄液所見、脳波など)、脳画像所見(MRI)、抗NAE抗体を検討する。

- ③橋本脳症の脳血流の解析: 橋本脳症の病態として脳血管炎が想定されている。脳SPECTによる核医学的検討により橋本脳症の脳血流の特徴を検討する。

(2) 抗NAE抗体の免疫的作用機序の解明:

- ①患者髄液添加による小脳シナプス伝達障害に及ぼす影響の検討: 東京医大の三苦博らとの共同研究により、抗NAE陽性の小脳失調型橋本脳症患者の髄液をラット小脳スライスに反応させ、小脳のシナプス伝達の変化をパッチクランプ法で電気生理学的に検討した。
- ②患者血清の培養細胞添加によるプロテオーム変化の解析: ヒト由来培養細胞に抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症血清と対照血清を24時間添加し、それぞれ蛋白質を抽出し、プロテオーム(蛋白質)変化を蛍光標識二次元ディファレンス電気泳動(2D-DIGE)法、MALDI-TOF MS法にて解析した。

4. 研究成果

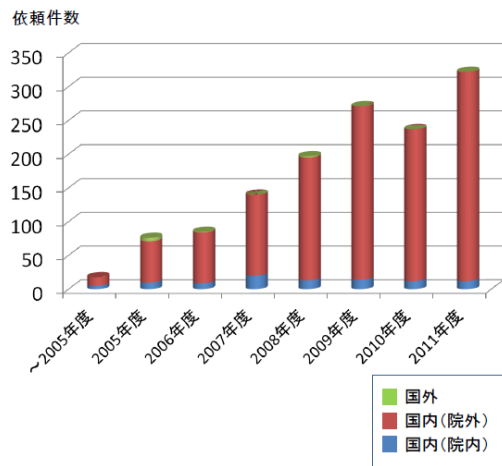
(1) 橋本脳症の多数症例の臨床・画像解析:

①多数症例の抗NAE抗体の解析:

国内外の多施設からすでに累積1350件以上(300例以上/2011年度年)の抗NAE抗体(橋本脳症の診断マーカー)の解析を行った。その結果、抗NAE抗体は特異度90%、感度51%と推定され、橋本脳症の診断に極めて有用であることが確認された。

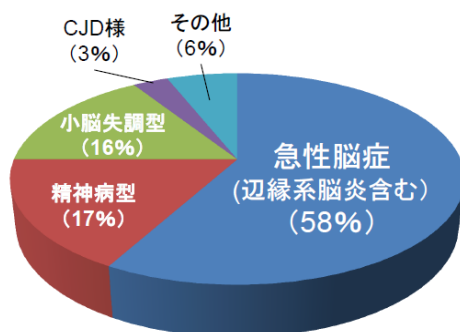
また、抗体の力価は、急性脳症型では5120倍~20480倍の高力価群と、320倍~1280倍の低力価群が存在する傾向がみられた。さらに、失調型は急性脳症型と比較して有意に高力価である傾向が認められ

た ($p < 0.05$).



②臨床スペクトラムの解析：

十分臨床情報が得られ、他の疾患が除外され、抗 NAE 抗体が陽性であった症例 (80 例) の解析から以下のような橋本脳症の一般的な臨床的特徴が明らかとなった。i) 女性に多く、平均発症年齢は 62 歳 (二峰性分布)。ii) 甲状腺機能は正常・軽度異常例が大部分を占める。iii) 臨床病型は、急性脳症 >> 精神病 > 小脳失調 >> クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 様の順。意識障害が半数でみられ最も多い神経症状で、次に精神症状が多くみられ、不穏・せん妄などの陽性精神症状が多い。iv) 脳波異常 79%，SPECT での脳血流低下 76% と高頻度。一方、頭部 MRI 異常 36%，脳脊髄液異常 45% と低頻度。

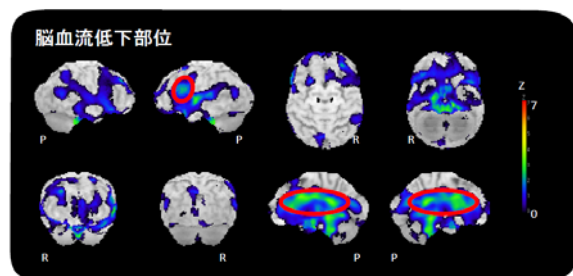


また、難病の一つである脊髄小脳変性症との鑑別診断が重要で、小脳失調型の橋本脳症は全体の 16% を占め、MRI 画像上小脳萎縮に

乏しく、眼振を欠く傾向がある反面、軽度の脳波異常や脳 SPECT 血流低下の頻度が高いことが明らかとなった。

③橋本脳症の脳血流 SEPCT の解析：

橋本脳症 (抗 NAE 抗体陽性) では前頭前皮質と前部帯状回の血流低下をきたしていることが明らかとなった (橋本脳症 7 例, 対照 8 例)。前頭前皮質と前部帯状回は、大脳辺縁系や脳幹網様体賦活系と密接な神経連絡があり、橋本脳症で高頻度でみられる精神症状 (幻覚・妄想など) との関連が示唆された。

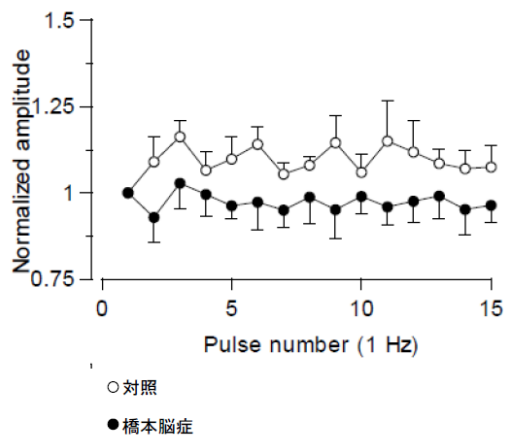


(2) 抗 NAE 抗体の免疫的作用機序の解明

①患者髄液添加による小脳シナプス伝達障害に及ぼす影響の検討：

- 間隔を変えて 2 つの連続した電気刺激を加えた際のプルキンエ細胞から導出される活動電位の振幅の増大比 (paired pulse ratio; PPR) は、正常に比べ増大していた。
- 一方、連続刺激 (1 Hz) による正常でみられる活動電位の振幅の増大は、橋本脳症では認められなかった (下図)。

以上の結果は、橋本脳症の髄液中に小脳のシナプス伝達を阻害する物質 (自己抗体など) が存在することを電気生理学的に示している。



②患者血清の培養細胞添加によるプロテオーム変化の解析:抗NAE抗体を含む患者血清の添加により,エネルギー代謝やロイシン代謝に関与する酵素蛋白の一つである methylcrotonoyl CoA carboxylase の発現に有意な減少が認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① Inoue, K, Kitamura, J, Yoneda, M, Imamura, E, Tokinobu, H. Hashimoto' s encephalopathy presenting with micrographia as atypical feature of parkinsonism. *Neurol Sci*, 査読有, 33, 2012, 395-397.
DOI 10.1007/s10072-011-0750-x
- ② 松永晶子, 米田誠. 橋本脳症 -小脳失調型を中心に-. *最新医学*, 査読無, 66 巻, 2011, 1039-1044.
- ③ 米田誠. 甲状腺脳症. *神経眼科*, 査読無, 28 巻, 2011, 335-341.
- ④ 山本幹枝, 和田健二, 米田誠, 土井浩二, 古和久典, 中島健二. 抗N末端 α -エノラーゼ抗体をみとめた急性小脳失調症の1例. *臨床神経*, 査読有, 50 巻, 2010, 581-583.

- ⑤ 米田誠. 橋本脳症. *精神科医が知っておくべき神経内科の新知識. 精神治療学*, 査読無, 24 巻, 2009, 1385-1390.
- ⑥ Ikawa M, Yoneda M, Matsunaga A, Nakagawa H, Kazama-Suzuki A, Miyashita N, Naiki H, Kitamoto T, Kuriyama M. Unique clinicopathological features and PrP profiles in the first autopsied case of dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease with codon 219 lysine allele observed in Japanese population. *J Neurol Sci*, 285, 査読有, 2009, 265-267.
DOI 10.1016/j.jns.2009.07.019
- ⑦ Takahashi N, Kimura H, Kitai R, Sato M, Yoneda M, Yamamoto C, Mikami D, Kuriyama M, Kubota T, Itoh H, Yoshida H. Acute on chronic subdural hematoma as a rare complication in a microscopic polyangiitis patient receiving antithrombotic treatment. *Clin Nephrol*, 72, 査読有, 2009, 211-215.

[学会発表] (計5件;内招待5件)

- ① 米田誠. 橋本脳症. シンポジウム: 中枢神経を侵す難治性炎症性疾患の治療法の選択と最適化. 第53回日本神経学会総会. 2012, 5.25, 東京.
- ② 米田誠. 橋本脳症 -小脳失調型を中心に-. シンポジウム: 脳炎・脳症における最近の話題. 第53回日本神経学会総会. 2012, 5.25, 東京.
- ③ 米田誠. 自己免疫介在性脳炎. 教育講演, 第29回日本神経治療学会総会, 2011, 11.18, 福井.
- ④ 米田誠. 橋本脳症. シンポジウムII「甲状腺異常に伴う眼・脳合併症」. 第48回

日本神経眼科学会総会. 2011, 11. 26-27,
名古屋.

- ⑤ 米田誠. 橋本脳症. 日本神経学会北海道地区生涯教育講演会. 2010, 3. 7,
札幌.

[図書] (計2件)

- ① 米田誠. 医学書院, 橋本脳症の治療, 今日
の精神疾患治療指針, 2012, 429-430.
② 松永晶子, 米田誠, 栗山勝. 抗N末端 α
エノラーゼ抗体. 日本臨床増刊, 2010,
648-650.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 誠 (YONEDA MAKOTO)
福井大学・医学部・准教授
研究者番号: 70270551

(2) 研究分担者

篁 俊成 (TAKAMURA TOSHINARI)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号: 00324111