

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：23401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591358

研究課題名(和文)慢性甲状腺炎に伴う橋本脳症における血管炎を主体とした分子免疫病態の解明

研究課題名(英文)Molecular immunological study focussing on cerebral vasculitis in Hashimoto's encephalopathy associated with chronic thyroiditis

研究代表者

米田 誠 (YONEDA, Makoto)

福井県立大学・看護福祉学部・教授

研究者番号：70270551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、慢性甲状腺炎に合併する自己免疫性脳症(橋本脳症)において、脳血管炎に焦点を合わせ、分子免疫学的病態機序、臨床徴候と局所脳血流との関連を比較検討した。橋本脳症の分子診断マーカーの抗NAE抗体が陽性の橋本脳症患者7名と健常人10名の脳血流SPECTの3D-SSP解析を行い、橋本脳症患者で精神症状や記憶障害と関連する両側前部帯状回と左前頭前皮質に有意な脳局所の血流低下を認めた。また、ヒト脳血管内皮培養細胞への患者血清の添加によって、幾つかのプロテオームが変化することを見出した。以上から、橋本脳症では、脳血管炎が病態に深くかかわることが明らかとなり、今後の治療戦略上でも重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We focused on the cerebral vasculitis in Hashimoto's encephalopathy (HE) associated with chronic thyroiditis in this research. We evaluated the changes in regional cerebral blood flow (rCBF) between 7 cases of HE with anti-NAE autoantibodies, a useful diagnostic marker of HE, and 10 controls using brain SPECT by 3D-SSP analysis. The rCBF of patients with HE was significantly decreased in the bilateral anterior cingulate areas and left prefrontal cortex compared with the controls, in which both brain areas are closely related to memory disturbance and psychosis. We further evaluated the changes in proteomes after the supplementation of sera from patients with HE to a human cerebral endothelial cultured cells, and demonstrated significant decreases in several proteomes. These data strongly suggests that cerebral vasculitis plays a crucial role in the pathogenesis of HE.

研究分野：分子免疫学, 神経内科, 画像解析学

キーワード：橋本脳症 自己抗体 脳血管炎 SPECT画像 プロテオーム

1. 研究開始当初の背景

(1) 橋本脳症は、日本人が高頻度に罹患する慢性甲状腺炎に合併し、認知症や精神症状をきたす疾患である。その病態としては、免疫学的な異常が推察されており、ステロイド等の免疫療法で軽快する。申請者らは本疾患の分子診断マーカーとして抗 NAE 抗体を同定している。

(2) 橋本脳症では、病理学的に脳血管の炎症(脳血管炎)が脳虚血を引き起こすことが推察され、その解析は病態の解明につながるものと考えられる。

2. 研究の目的

橋本脳症において脳血管炎に焦点を置き、以下の二点を検討した。

(1) 患者の局所脳血流の解析：橋本脳症患者においてどのような局所脳血異常が認められ、臨床徴候とどのように関連するかを解析した。

(2) 脳血管における分子免疫学的病態機序の解明：自己抗体を含む患者血清をヒト脳血管内皮培養細胞に添加することでどのようなプロテオーム(蛋白)の変化を生じるかを解析した。

3. 研究の方法

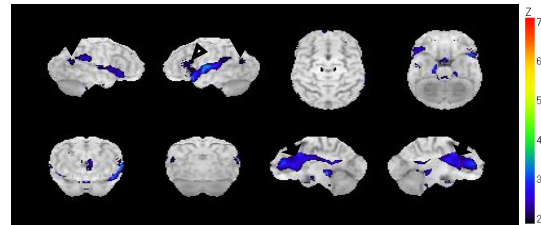
(1) 橋本脳症患者における脳血流 SPECT の 3D-SSP 統計解析：橋本脳症 7 例を対象として、脳血流の単一光子放射断層撮影(SPECT)を施行し、標準脳との血流の増減を 3D-SSP 法により統計学的に解析した。その結果を、各症例で脳局所血流変化部位と臨床徴候との対応を検討した。

(2) 橋本脳症患者血清の脳血管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(TK10, 山口大学 神田 隆教授より譲渡)を用いて患者血清添加の細胞形態の変化とプロテオームの変化を蛍光標識二次元ゲ

ィファレンシャル電気泳動解析(2D-DIGE法)という方法で解析後、有意な変化のあったスポット(蛋白部位)を選別した。MALDI-TOF MS 質量分析計により、スポット蛋白の質量を決定し、質量分布のデータベース検索(Mascot search)により蛋白分子を決定した。

4. 研究成果

(1) 橋本脳症患者における脳血流 SPECT の 3D-SSP 解析：橋本脳症の分子診断マーカーの抗 NAE 抗体が陽性の橋本脳症患者 7 名と健常人 10 名の脳血流 SPECT の 3D-SSP 解析を行い、橋本脳症患者で精神症状や記憶障害と関連する脳の部分である両側前部帯状回と左前頭前皮質に有意な脳局所の血流低下を認めた(下図の紫色の部分)。



(2) 橋本脳症患者血清添加による脳血管培養細胞のプロテオーム変化解析：ヒト脳血管内皮培養細胞へに患者血清の添加によって、幾つかのプロテオームの有意な変化を見出した。

以上の結果から、橋本脳症においては、脳血管炎が病態に深くかかわることが明らかとなり、今後の治療戦略を考える上でも重要と考えられた。

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 20 件)

Hiroshi Mitoma, Keya Adhikari, Daniel Aeschlimann, Partha Chattopadhyay, Marios

Hadjivassiliou, Christiane S. Hampe, Jérôme Honnorat, Bastien Joubert, Shinji Kakei, Jongho Lee, Mario Manto, Akiko Matsunaga, Hidehiro Mizusawa, Kazunori Nanri, Priya Shanmugarajah, Makoto Yoneda, Nobuhiro Yuki. Consensus paper: Neuroimmune mechanisms of treatable cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2015 (on line). DOI: 10.1007/s12311-015-0664-x. 査読有

松永晶子, 米田誠. 橋本脳症 . . 知っ
ておきたい神経疾患 . 精神科 26,
159-163, 2015. 査読無 .

米田誠. 橋本脳症 . -エノラーゼ, 自己
免疫性脳炎: 抗原・抗体は何をしている?
Clin Neurosci 33 , 104-107, 2015. 査読無

Hiroshi Mitoma, Makoto Yoneda, Fumito
Saitow, Hidenori Suzuki, Akiko Matsunaga,
Masamichi Ikawa, Hidehiro Mizusawa.
Presynaptic dysfunction caused by CSF from
a patient with ataxic form of Hashimoto's
encephalopathy. *Neurol Clin Neurosci*
2014;2:104-108. DOI:10.1111/ncn3.105. 査
読有

Tomoko Muramatsu, Masamichi Ikawa,
Makoto Yoneda, Katsuya Sugimoto, Akiko
Matsunaga, Osamu Yamamura, Tadanori
Hamano, Hidehiko Okazawa, Yasunari
Nakamoto. Pathophysiological decrease in
the regional cerebral blood flow in
Hashimoto's encephalopathy: a
multiple-case SPECT study. *Eur Neurol*
2014;72:13-19. DOI: 10.1159/000358220.
査読有

米田誠. 橋本脳症 -病因・病態と診断・
治療- *Medical Practice (MP)* 31, 1766-1770,
2014. 査読無

米田誠. 橋本脳症 .*日本臨床* ,224-227 ,
2014 . 査読無

松永晶子, 米田誠 . 甲状腺機能亢進症 .
日本臨床 , 214-218 , 2014 . 査読無

榎本宗一, 松永晶子, 米田誠 . 甲状腺機
能低下症 . *日本臨床* , 219-223 , 2014.
査読無

松永晶子, 米田誠 . 小脳失調症 . こんな
神経症状から始まる悪性腫瘍 -傍腫瘍
性小脳失調症の実態-, 成人病と生活習慣
病 44 . 401-405, 2014. 査読無

米田誠 .橋本脳症 *日本臨床* ,27:713-716,
2014. 査読無

米田誠 . 免疫性神経疾患の新しい展開
脳から自律神経障害まで -自己免疫性脳
炎とその周辺- .*臨床神経*)53. 1059-1062 ,
2014 . 査読無

Matsunaga A., Ikawa M., Fujii A., Nakamoto
Y., Kuriyama M., Yoneda M. Hashimoto's
encephalopathy as a treatable adult-onset
cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar
degeneration. *Eur Neurol* 2013;69(1):14-20.
DOI: 10.1159/000342217. 査読有

Makoto Ishitobi, Makoto Yoneda,
Masamichi Ikawa, Akiko, Matsunaga, Kanji
Ueno, Hirohiko Kimura, Yuji Wada,
Hashimoto's encephalopathy with
hippocampus involvement detected by
continuous arterial spin labeling: A case
report. *Psychiatry and Clinical
Neurosciences* 2013;67:128-9. DOI:
10.1111/pcn.12019 . 査読有

Yamaguchi Y, Wada M, Tanji H, Kurokawa
K, Kawanami T, Tanji K, Yoneda M, Kato T.
Steroid-responsive thalamic lesions
accompanying microbleeds in a case of
Hashimoto's encephalopathy with
autoantibodies against α -enolase. *Intern Med*.
2013;52:1249-53. DOI:
10.2169/internalmedicine.52.9373 査読有

村松倫子, 濱野忠則, 白藤法道, 松永晶
子, 井川正道, 米田誠 . Periodic
synchronous discharge を呈し
Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要した橋

本脳症の 1 例．臨床神経学 53：716-720, 2013．査読有

松永晶子, 米田誠．NAE と小脳失調, 神経内科 79, 334-340, 2013．査読無

米田誠．自己免疫性脳炎．内科学会雑誌 102, 2060-2064, 2013．査読無

米田誠．橋本脳症．分子精神医学 13, 178-184, 2013．査読無

K Inoue, J Kitamura, M Yoneda, E Imamura, H Tokinobu. Hashimoto's encephalopathy presenting with micrographia as a typical feature of parkinsonism. Neuroscience 2012;33:395-7.

DOI: 10.1007/s10072-011-0750-x 査読有

[学会発表](計 7 件)(国際学会, 招待)

Akiko Matsunaga, Toru Kishitani, Tomoko Muramatsu, Tomomi Kame, Masamichi Ikawa, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda. Clinical and immunological features of Hashimoto's encephalopathy presenting with limbic symptoms. 2014 AAN, Philadelphia, Apr 26 to May 3, 2014.

米田誠．小脳失調型橋本脳症．シンポジウム自己免疫性小脳失調 up-to-date．第 55 回日本神経学会総会．平成 26 年 5 月 21-23 日, 福岡．(招待)

Akiko Matsunaga, Toru Kishitani, Tomoko Muramatsu, Masamichi Ikawa, Makoto Yoneda. Hashimoto's encephalopathy associated with anti-NAE autoantibodies: analysis of 101 patients. 2013 AAN, San Diego, Mar 16 to 23, 2013.

Toru Kishitani, Akiko Matsunaga, Tomoko Muramatsu, Masamichi Ikawa, Makoto Yoneda. Hashimoto's encephalopathy as a treatable adult-onset cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar degeneration. 2013 AAN, San Diego, Mar 16 to 23, 2013.

米田誠．自己免疫性脳炎とその周辺．日本神経学会総会．平成 25 年 5 月 29 日 31 日, 東京．(招待)

米田誠．橋本脳症とアフェレーシス．第 34 回日本アフェレーシス学会．平成 25 年 11 月 2 日-4 日, 軽井沢．(招待)

米田誠．橋本脳症 -小脳失調型を中心に- ．第 53 回日本神経学会学術大会企画シンポジウム．「脳炎・脳症における最近の話題」．平成 24 年 5 月 25 日, 東京．(招待)

[図書](計 9 件)

米田誠．橋本脳症．シリーズ《アクチュアル脳・神経疾患の臨床》『免疫性神経疾患 病態と治療のすべて』中山書店免疫性神経疾患．中山書店(印刷中)

南里和紀, 米田誠．小脳失調症に免疫療法は有用か．シリーズ《アクチュアル脳・神経疾患の臨床》『免疫性神経疾患 病態と治療のすべて』中山書店免疫性神経疾患．中山書店(印刷中)

米田誠．橋本脳症．臨床神経内科学, 南山堂(印刷中)

米田誠．甲状腺疾患．神経・精神疾患診療マニュアル(日本医師会)142 巻, S251-252, 2013

松永晶子, 米田誠．自己免疫性小脳失調症．Annual Review 2013 神経, 中外医学社, 東京, 2013, 204-210．

米田誠．橋本脳症．神経免疫ハンドブック, 南江堂．2013, 271-276．

米田誠．甲状腺機能亢進症．今日の神経疾患治療指針．医学書院．2013, 1013-1016.

米田誠．橋本脳症．今日の神経疾患治療指針．医学書院．2013, 499-501.

米田誠．橋本脳症．今日の精神疾患治療指針．医学書院, 2012, 428-430

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

米田 誠 (YONEDA, Makoto)

福井県立大学・看護福祉学部・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・教授

研究者番号：00324111

井川正道 (IKAWA, Masamichi)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60444212

(3)連携研究者

なし