

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17029

研究課題名(和文)特発性小脳失調症の臨床像と病態の解明に向けた抗神経抗体の検索と対応抗原の同定

研究課題名(英文) Identification of anti-neuronal autoantibody in patients with idiopathic cerebellar ataxia

研究代表者

吉倉 延亮 (Yoshikura, Nobuaki)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80585654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題の中心となる問いは、IDCA患者の中に免疫学的背景を持つものはどれくらい存在するのか？IDCA患者から同定される抗神経抗体は病態にどう関わっているのか？臨床的な特徴からIDCA患者の自己抗体陽性を予測することは可能か？というものであった。我々の研究により、抗小脳抗体はIDCA患者の約30%程度、多系統萎縮症の約10%程度で検出されることが明らかとなった。IDCAで抗体が検出される頻度が明らかに高いことから、この一部は病態に関連していることが考えられた。抗体が陽性となるIDCA患者は陰性患者に比較して、小脳の血流低下に左右さが認められることが有意に多いことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究によって、これまで主に変性疾患と考えられてきた特発性小脳失調症IDCAにおいて、免疫病態が関与している患者が非常に高率に存在していることが示された。このことはIDCA患者における、治療可能な集団を見出すことにもつながると考えられた。そのため、本研究の結果を元にした、抗小脳抗体陽性のIDCA患者における、免疫療法の有効性を検討するための臨床試験を行うことが必要と考え、我々は、「特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性および安全性を検証するランダム化並行群間試験」を計画し、実行することにした。現在、この医師主導治験が進行中である。

研究成果の概要(英文)：The key questions for this research project are: 1) How many IDCA patients have an immunological background? 2) What is the role of antibodies in the pathogenesis? 3) What are the clinical characteristics of antibody-positive IDCA patients? Our study revealed that anti-cerebellar antibodies are detected in about 30% of patients with IDCA and about 10% of patients with multiple system atrophy, and that some of these antibodies may be related to the pathophysiology of the disease, since they are clearly more frequently detected in IDCA. Patients with IDCA who tested positive for antibodies were significantly more likely to have cerebellar hypoperfusion than those who tested negative for antibodies.

研究分野：神経免疫疾患

キーワード：自己抗体 小脳性運動失調症 自己免疫性小脳性運動失調症 自己免疫性脳炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2018年に本邦から、特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の診断基準が提唱された。IDCA の診断に必要な項目としては、孤発性、30歳以上の発症で緩徐な進行、画像上の小脳萎縮、の3つが挙げられる。しかし、この必須項目を満たす症例は、実際には多様な病態背景が含まれていると考えられる。その中でも特に、自己免疫学的な背景をもつ IDCA 患者は、“現時点においても免疫療法による治療可能性”があるという点で鑑別することは極めて重要な臨床的な課題である。実際に、IDCA の必須項目を満たす症例に対する免疫療法の有効性を示した症例報告が散見される。

申請者は、IDCA の必須項目 (孤発性、30歳以上の発症で緩徐な進行、画像上の小脳萎縮) を満たす自施設の 21 症例を後方視的に解析し、約半数の患者血清中に抗神経抗体が陽性となることを見出した。このことから、本研究を本格的に行う必要があると考えた。

2. 研究の目的

先に述べた自施設での後方視的な検討から、IDCA の約半数は免疫病態が関連しているにも関わらず、見逃されてきた可能性が示されていた。学術的背景と申請者のこれまでの研究成果を踏まえ、本研究課題の目的として

IDCA患者の中に免疫学的背景を持つものはどれくらい存在するのか？

IDCA患者から同定される抗神経抗体は病態にどう関わっているのか？

臨床的な特徴から IDCA患者の自己抗体陽性を予測することは可能か？

という3つを明らかにすることを挙げた。これらが明らかにされることで、今まで見逃されてきた患者にも十分な治療がなされることにつながり、多くの患者の予後改善が期待できると考えた。

3. 研究の方法

IDCA 47例 (probable 5例, possible 42例) を対象とした。多系統萎縮症 (MSA-C) 20例 (Gilman分類で probable 17例, possible 3例)、遺伝性失調症 13例 (SCA2 2例、MJD/SCA3 4例、SCA6 2例、SCA31 3例、DRPRA 2例)、健常者 17例を対照とした。これらの対象・対照血清を用いて、ラット小脳未固定凍結切片を用いた免疫組織染色をおこなった。小脳組織への染色性が認められる場合に、抗小脳抗体陽性と判断した。

また、IDCA患者の全例に対して、cell-based assayにより既知の膜表面抗原を認識する抗体を検索した (mGluR1, Neurochondrin, Caspr2, GluD2, IgLON5)。免疫組織染色で陽性を示した症例に対しては、全身性自己免疫疾患の自己抗体についても検索した。免疫組織染色における陽性率を各群で比較した。抗小脳抗体陽性 IDCA の臨床的特徴を明らかにするために、臨床並びに検査所見を、陰性例と比較した。

4. 研究成果

本研究における主な知見は以下の3点である。

：IDCAにおける抗小脳抗体陽性率は、他群に比較して有意に高値である。

IDCA、MSA-C、遺伝性失調症、健常者における免疫組織染色での陽性率は、16/47(34%)、

2/20 (10%)、0/13 (0%)、1/18 (6%)であった (vs. MSA-C, $p = 0.037$; vs. 遺伝性失調症, $p = 0.010$; vs. 健常者, $p = 0.016$)。この結果からは、IDCA 患者において非常に高率に、免疫病態をもつ可能性が示された。

：既知の抗小脳抗体陽性例はなかった。

抗小脳抗体陽性 IDCA 16 例は、いずれも既知の抗小脳抗体は陰性であった。従って、これらは、新たな抗神経抗体である可能性が示された。

：抗小脳抗体陽性 IDCA は、非対称性の小脳の血流低下を呈し、小脳外症候に乏しい。

脳血流シンチグラフィで非対称性の血流低下をきたす患者は、抗小脳抗体陽性 IDCA で 10 例中 5 例 (50%)、陰性例で 24 例中 3 例 (13%) であった ($p = 0.031$)。これらの所見は、IDCA 患者の診断時点において、免疫病態の可能性を予測する上で非常に重要な因子になると考えられた。

我々は、これらの知見について論文報告を行っているところである。また、これらの知見に基づき、抗体陽性例については現時点でも治療が可能である可能性を考え、医師主導治験を行う必要性を感じた。そこで、2021 年 1 月から、「特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性および安全性を検証するランダム化並行群間試験」を開始した。これは、本報告内でも述べているような、抗小脳抗体陽性の IDCA 患者 20 名を対象にして行うものである。申請者が中心となり、全国複数の箇所の施設と協力して進めているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0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 倉 延亮, 木村 暁夫, 下畑 享良	4. 巻 109
2. 論文標題 医学と医療の最前線 非遺伝性小脳性運動失調症の最前線 treatable cerebellar ataxia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1138-1144
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 無
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 倉 延亮, 木村 暁夫, 竹腰 顕, 下畑 享良	4. 巻 72
2. 論文標題 【皮質性小脳萎縮症へのアプローチ】自己免疫性小脳性運動失調症からのアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	6. 最初と最後の頁 0961-0967
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 無
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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉倉延亮, 木村暁夫, 竹腰顕, 下畑享良
2. 発表標題 亜急性小脳性運動失調症における免疫病態のスクリーニング方法の確立と有用性の検証
3. 学会等名 日本神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉倉 延亮, 竹腰 顕, 木村 暁夫, 中村 勝哉, 松嶋 聡, 岸本 祥之, 原 一洋, 高橋 祐二, 勝野 雅央, 水澤 英洋, 吉田 邦広, 下畑 享良
2. 発表標題 特発性小脳失調症における自己免疫病態の解明と治療へのアプローチ
3. 学会等名 日本小脳学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉倉延亮, 木村暁夫, 竹腰顕, 下畑享良
2. 発表標題 亜急性小脳性運動失調症における免疫病態のスクリーニング方法の確立と有用性の検証
3. 学会等名 日本神経学会
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膜表面抗原抗体が出現する
3. 学会等名 日本神経免疫学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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