

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16481

研究課題名（和文）小脳性運動失調症における自己抗体解析研究

研究課題名（英文）Autoantibody analysis study in cerebellar ataxia

研究代表者

矢口 裕章（Yaguchi, Hiroaki）

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：00421975

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：近年自己免疫性小脳失調症が注目されている。われわれは、自己免疫性小脳失調症に関連する抗体として2014年にSez612抗体を同定し、病態解明を継続してきた。本研究ではそれを発展させ、測定方法の確立と、全国規模での陽性例検討を試みた。その結果、新たに3例のSez612抗体陽性例を本邦において同定とした。その結果は、Abe and Yaguchi et al. JNNP 2023と、Matsuyama and Yaguchi et al. Rinsho Shinkeigaku 2023として報告しプレスリリースとした。今後Sez612抗体陽性自己免疫性小脳失調症のさらなる症例の蓄積を要する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、自己免疫性小脳失調症が注目されている。世界からの報告に伴い、その疾患概念が確立しつつある。われわれが報告したSez612抗体陽性自己免疫性小脳失調症もその一つとされる。今回の研究ではその測定系が確立した。また、症例においては、認知機能低下を伴う症例が半数以上である。Sez612はマウスで海馬と小脳に発現が優位であることが報告されており、今後は認知症やてんかん症例においてもSez612抗体陽性例が存在しないかどうかを検討する必要がある。これらの同定により将来的に、申請者は自己免疫性小脳失調症とてんかんや認知症の一部の治療法確立に発展されることが社会的責務と考えている。

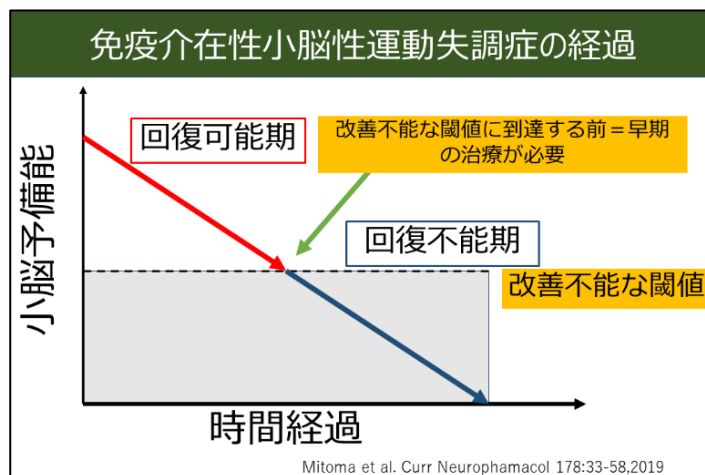
研究成果の概要（英文）：Autoimmune cerebellar ataxia has received increasing attention in recent years. We identified Sez612 antibody as an antibody associated with autoimmune cerebellar ataxia in 2014 and have continued to elucidate its pathogenesis. In this study, we expanded on that work to establish an assay method and to examine positive cases on a nationwide scale. As a result, we identified three new cases of Sez612 antibody positivity in Japan. The results were reported in Abe and Yaguchi et al. JNNP 2023 and Matsuyama and Yaguchi et al. Rinsho Shinkeigaku 2023 and published in a press release. Further cases of Sez612 antibody-positive autoimmune cerebellar ataxia should be accumulated in the future.

研究分野：自己免疫性脳炎

キーワード：自己免疫性脳炎 自己免疫性小脳失調症 小脳性運動失調症 抗神経抗体 認知症 てんかん

1. 研究開始当初の背景

近年、神経疾患において自己抗体（抗神経抗体）が注目されている。これまでは神経抗体などに起因する免疫学的機序との関連が乏しいと考えられていた神経疾患においても、免疫学的機序が発症病態に関与していることが想定され、その知見に基づいた根治療法研究へと進展している。これらは、近年、われわれの研究グループから『自己免疫性小脳失調症』と用語の統一を図った。この自己免疫性小脳失調症は、早期に適切な治療がなれば、図に示す通り不可逆的な障害が残存する重篤な疾患群である。そのため、適切な診断と治療のために、自己免疫性小脳失調症の概念と診断方法の確立が必要である。申請者は、平成25年度に科研費（研究活動スタート支援）を拝受し研究を進め、既知の神経抗体が陰性である免疫介在性小脳失調症患者血清より2014年に新規自己抗体の抗Sez612抗体を同定した（Yaguchi et al. J Neurol 2014）。さらに、申請者は2018年に抗Sez612抗体の病原性を分子生物学的に証明した（Yaguchi et al. BBRC 2018, Yaguchi et al. J Neurol 2018）。2019年にはドイツから我々の実験データを基として、抗Sez612抗体陽性の小脳失調症例が追加報告され（Borsche et al. J Neurol. 2019）、我々の研究の重要性が確認された。



この自己免疫性小脳失調症は、早期に適切な治療がなれば、図に示す通り不可逆的な障害が残存する重篤な疾患群である。そのため、適切な診断と治療のために、自己免疫性小脳失調症の概念と診断方法の確立が必要である。申請者は、平成25年度に科研費（研究活動スタート支援）を拝受し研究を進め、既知の神経抗体が陰性である免疫介在性小脳失調症患者血清より2014年に新規自己抗体の抗Sez612抗体を同定した（Yaguchi et al. J Neurol 2014）。さらに、申請者は2018年に抗Sez612抗体の病原性を分子生物学的に証明した（Yaguchi et al. BBRC 2018, Yaguchi et al. J Neurol 2018）。2019年にはドイツから我々の実験データを基として、抗Sez612抗体陽性の小脳失調症例が追加報告され（Borsche et al. J Neurol. 2019）、我々の研究の重要性が確認された。

Sez612抗体同定と海外からの追加報告の流れ

2014年	北大神経内科でSez612抗体を同定	Yaguchi and Yabe et al. J Neurol 2014
2017年	北大神経内科からSez612タンパク質の機能解析を報告	Yaguchi and Yabe et al. BBRC 2017
2018年	北大神経内科でSez612抗体はタンパク質結合を阻害することで病原性を呈する可能性を報告	Yaguchi and Yabe et al. J Neurol 2018
2019年	ドイツより 世界2例目 のSez612抗体陽性例が動画と共に、生物学製剤で改善を示すことが報告。	Borsche M et al. J Neurol 2019
2021年	Dalmau博士・Graus博士らが4例のSez612抗体陽性例を報告し、抗体未同定免疫介在性小脳性運動失調症の 4.2%でSez612抗体陽性 であり、またSez612抗体はIgGサブクラス4が中心であることを報告。	Land J et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021
2022年	フィンランドよりSez612抗体陽性例に生物製剤を含む免疫療法が有効であると報告 ポルトガルよりSez612抗体陽性・GABA _B R抗体陽性で急激な小脳性運動失調症+認知症状の肺癌患者例が報告	Mehdiyeva A et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022 Carnerio D et al. Neuro Sci. 2022
	本邦多数例の解析の結果を現在論文投稿中	



HOKKAIDO UNIVERSITY

2. 研究の目的

本研究では、cell-based assay (CBA) による Sez612 抗体測定系を確立し、さらに当施設と関連施設で経験した原因が明確でない小脳性運動失調患者を対象に抗 Sez612 抗体陽性率について検討する。その結果を学会発表や論文発表で公表することにより、全国規模での疫学研究に発展させることにより多数例で抗 Sez612 抗体を測定することで抗 Sez612 抗体陽性者の疾患概念の確立を行う。

3. 研究の方法

先行論文で申請者らは、抗 Sez612 抗体を免疫ブロット法で同定している。近年自己抗体の測定系では cell-based assay (CBA) が主流であり、抗 Sez612 抗体も CBA 法で測定するために、

その測定系を確立する。また、北海道大学病院に倫理申請とし、許可を得て行った (プロトコルナンバー019-0262)

現在の研究テーマ

1. 実臨床に有用な抗神経抗体測定方法の開発
2. Sez612抗体陽性例の臨床的特徴の検討
3. 新規自己抗体の同定と病原性検討

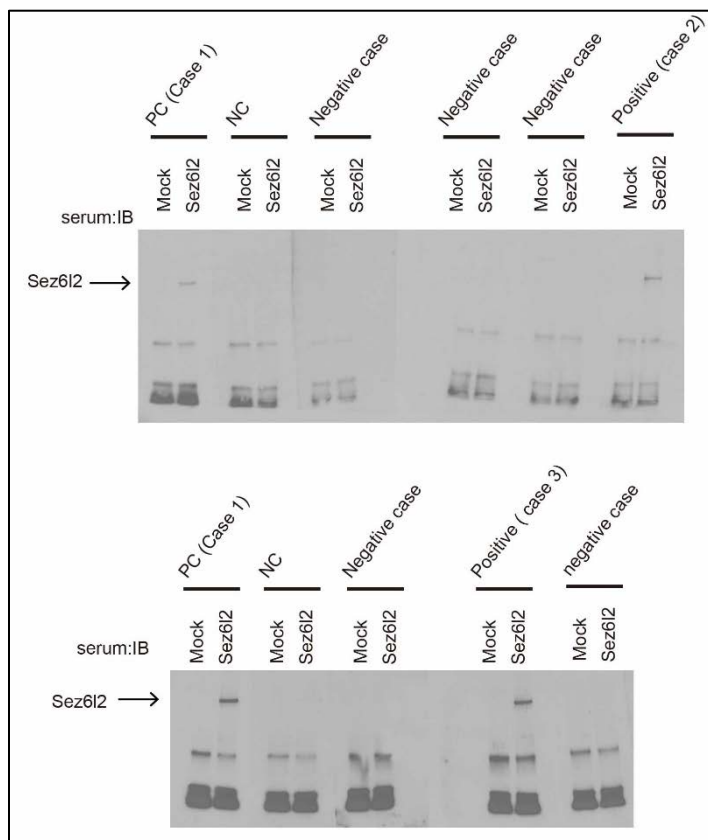
Sez612抗体測定について

北大神経内科では、現在共同研究という形でSez612抗体の測定を受け付けています。測定に関しまして下記連絡先までご連絡ください。

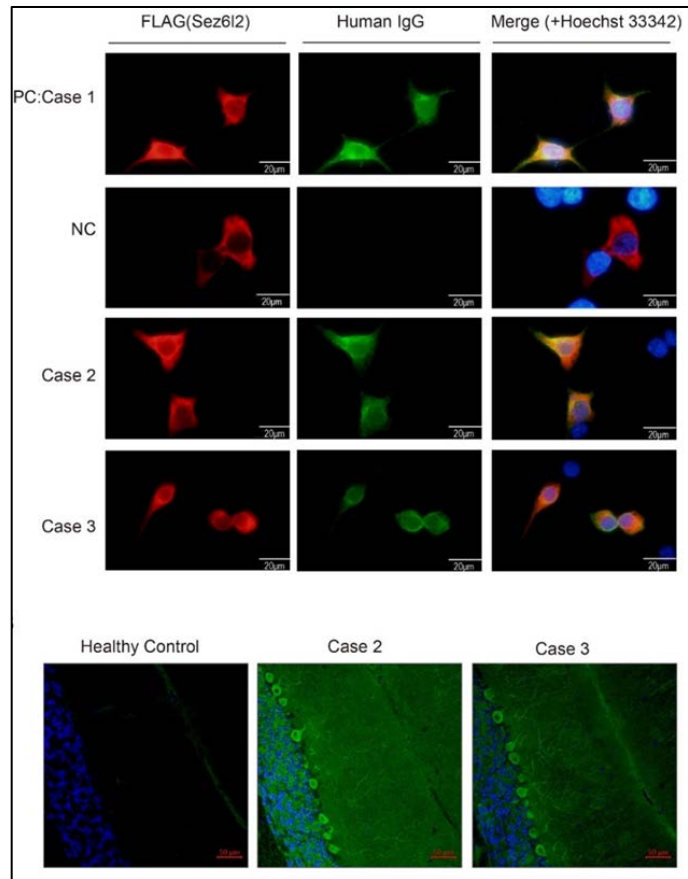
北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野 神経内科学教室 阿部恵、工藤彰彦、矢口裕章
E-mail : n-autoantibody [at] pop.med.hokudai.ac.jp

4. 研究成果

162 例中 2 例で新たに Sez612 抗体陽性例を確認した。これらは、免疫ブロット法でも陽性で、さらに、CBA 法でも陽性であった。また、その IgG サブクラスは IgG1 に加え IgG4 が関与していることも示した。病初期には多系統萎縮症などの小脳性運動失調症を呈する神経変性疾患との鑑別が問題となるが、長期にわたる臨床経過を解析することで、Sez612 抗体陽性例は多系統萎縮症とはその臨床経過と脳 MRI 所見が異なることも示した。また Sez612 抗体陽性例においては、小脳性運動失調の他に精神症状や認知機能低下を認める例も存在することを示した。



本研究によって、Sez612 抗体陽性自己免疫性小脳失調症が本邦でも稀ならず存在することが示された。今後、亜急性の小脳性運動失調を呈するなどの自己免疫性小脳失調症が疑われる症例では、積極的な Sez612 抗体の測定によって、より早期から治療介入が可能になることが期待される。また、Sez612 抗体陽性例の臨床経過は多系統萎縮症と異なることも示され、このことから Sez612 抗体陽性自己免疫性小脳失調症は独立した疾患群と考えられる。Sez612 抗体陽性例では、認知機能低下やパーキンソン症状を呈することも報告されているため、今後、原因不明の認知症やパーキンソン症候群での検討も必要と考える。これらは、現在科研費 C を拝受として、研究を継続している。



なお、これらの結果は、*Abe and Yaguchi et al. JNPN 2023* と、*Matsuyama and Yaguchi et. al Rinsho Shinkeigaku 2023* として報告した。さらに、北海道大学よりプレスリリースを行った。これらより、本邦にも、自己免疫性小脳失調症の中には稀ならず Sez612 抗体陽性例が存在することが示された。今後さらなる症例の蓄積と基礎医学的解析を要する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Megumi Abe, Hiroaki Yaguchi, Ichiro Yabe, et al.	4. 巻 94(8)
2. 論文標題 Sez612 autoimmunity in a large cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry	6. 最初と最後の頁 667-668
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 Mizushima K, Yaguchi H, Sato S, Yabe I.	4. 巻 16
2. 論文標題 Immune-mediated Cerebellar Ataxia with Neurosarcoidosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2023-2024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.0784-22.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yaguchi H, Kudo A, Yabe I	4. 巻 14(4)
2. 論文標題 Invited Review Article Autoimmune Cerebellar Ataxia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 159-166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cen3.12752.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsuyama Yumi, Satake Marie, Abe Megumi, Yaguchi Hiroaki, Yabe Ichiro	4. 巻 63
2. 論文標題 A case of Seizure-related 6 homolog like 2 (Sez612) antibody-associated autoimmune cerebellar ataxia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 665 ~ 671
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5692/clinicalneuro1.cn-001869	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 矢口裕章、阿部恵、矢部一郎
2. 発表標題 Sez612抗体と小脳性運動失調症
3. 学会等名 第63回神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢口裕章、工藤彰彦、阿部恵、矢部一郎
2. 発表標題 治療可能な神経疾患としての免疫介在性小脳性運動失調症～早期診断・早期治療を目指して～
3. 学会等名 第40回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kudo A, Yaguchi H, Yabe I, et al
2. 発表標題 Detection of specific antigens in immune-mediated cerebellar ataxias
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Abe M, Yaguchi H, Kudo A, Yabe I, et al
2. 発表標題 Japanese cases of Sez612 autoimmunity
3. 学会等名 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阿部 恵, 矢口裕章, 長井 梓, 白井慎一, 岩田育子, 松島理明, 芦田真士, 笠井高士, 木村暁夫, 下畑享良, 矢部一郎
2. 発表標題 免疫介在性小脳性運動失調症における抗Sez612抗体の検討
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢部一郎, ○矢口裕章, 阿部 恵, 木村暁夫, 下畑享良
2. 発表標題 Sez612抗体陽性免疫介在性小脳性運動失調症 についての検討
3. 学会等名 令和3年度 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 「運動失調症の医療水準, 患者QOLの向上に資する研究班」研究報告会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 矢口裕章	4. 発行年 2023年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 363
3. 書名 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック (章12)	

〔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