

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860663

研究課題名(和文) 辺縁系脳炎型橋本脳症の臨床像と病態機序の解明

研究課題名(英文) Analysis of clinical-immunological feature of limbic encephalitis as Hashimoto's encephalopathy

研究代表者

松永 晶子 (MATSUNAGA, AKIKO)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：40401971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：橋本脳症(HE)は、辺縁系に病変を有し記憶障害や情動障害などの症状を呈することがあり治療可能な認知症の鑑別疾患上重要である。抗NAE抗体(autoantibodies against the NH2 terminal of -enolase)陽性辺縁系脳炎型HE 14例を対象とした研究では、急性発症例で意識障害や痙攣を、亜急性例で精神症状や記憶障害を呈することが多く、免疫療法が奏功または自然軽快した。腫瘍随伴は認めなかった。更に、患者血清はラット海馬ニューロンの細胞質に免疫反応性を示した。

抗NAE抗体は治療反応性を有するHEの診断に有用で、本症の病態生理に関与している可能性も示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined 14 patients with limbic encephalitis (LE) and suspected Hashimoto's encephalopathy (HE) based on positive tests for anti-thyroid antibodies and anti-NH2-terminal of -enolase (NAE) antibodies, a diagnostic marker for HE. The median age was 62.5 (20-83) years; 9 were women; 8 showed acute onset. Consciousness disturbance and seizures were commonly observed in the acute-onset group, whereas psychiatric symptoms and memory disturbance were common in the subacute-onset group. Tumours were not identified in any cases. All patients responded to immunotherapy or spontaneously remitted. Favourable therapeutic efficacy suggests that this LE can be considered a clinical subtype of HE and that anti-NAE antibodies may be a promising indicator of the need for immunotherapy.

The patients' sera reacted with the cytoplasm of hippocampal neurons. Immunoreactivity of the patients' sera suggests that anti-NAE antibodies may contribute to the pathogenesis of the LE.

研究分野：神経内科

キーワード：橋本脳症 辺縁系脳炎 抗NAE抗体

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴い認知症の人口は急増し、日本国内で 462 万人 (65 歳以上の高齢者の 15%) に達する。その原因の多くはアルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症が占めるが、未だ根治療法は見出されていない。一方、これらの疾患ほど頻度は高くないものの、早期診断治療によって確実に治療できる認知症の一群が存在し、treatable dementia と言われている。その中でも、“橋本脳症” は見過ごしてはいけない疾患の一つである (Lancet Neurol 2010)。さらに、橋本脳症の中でも、認知機能低下や情動障害を主とする辺縁系脳炎型を呈する症例が報告されるようになってきているが、詳細な病態は不明である。

申請者らの研究チームは 2005 年に α -enolase の N 末端側に特異的に反応する血清中自己抗体 (抗 NAE 抗体: autoantibodies against the NH₂ terminal of α -enolase) を同定し、本症の診断マーカーとして提唱した。当研究チームは抗 NAE 抗体の解析が唯一可能であり、国内外より多数の橋本脳症患者の自己抗体解析依頼がある。

2. 研究の目的

辺縁系脳炎型橋本脳症 (以下、本症) において、以下の点を明らかにする。

(1) 臨床研究

臨床徴候: 多数症例の臨床徴候 (記憶・情動障害及び随伴症状)、発症様式、治療反応性等の臨床徴候を明らかとする。

検査・画像: 多数症例の血液・髄液検査、脳波などの検査所見と、頭部 MRI での辺縁系の病巣の有無を評価する。

(2) 病態研究

海馬に対する自己抗体の免疫反応性・脳内分布: 正常ラット脳スライスに本症患者の血清を用いて免疫染色し、海馬組織に対する免疫反応性および分布を解析する。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

対象は、血清中抗 NAE 抗体陽性、抗甲状腺抗体が陽性、辺縁系脳炎症状を呈し、頭部 MRI 画像で側頭葉に病変を認めた多施設 19 例 (自験例 2 例) とした。うち 5 例は抗 VGKC 複合体抗体も陽性であったため最終的に対象から除外し、14 例とした。男性 5 例、女性 9 例、平均年齢 62 歳。福井大学医学部および福井県立大学倫理審査委員会承認の元で行った。

臨床徴候解析: 多数例の症例調査から、神経徴候、発症様式、治療反応性の特徴を解析した。特に、神経徴候については、記憶障害や精神症状の詳細や、てんかんや意識障害などの随伴症状について調査した。さらに、治療内容、治療反応性、腫瘍随伴の有無も検討した。

検査・画像解析: 多数例の症例調査から、血液検査 (甲状腺機能、抗甲状腺抗体)、髄液検査 (細胞、蛋白、IgG)、脳波、頭部 MRI (辺縁系病変の有無) の特徴を明らかとした。

他の自己抗体有無の解析: 対象とした 19 例に対して、辺縁系脳炎の原因となる自己抗体の有無を cell-based assay にて確認した。方法は、ヒト由来培養細胞 (HEK293) に抗 N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) 抗体

抗 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor 1 and 2 (AMPA R1/2) 抗体、抗 γ -aminobutyric acid-B receptor (GABA_B) 抗体、抗 leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) 抗体、抗 contactin-associated protein 2 (Caspr2) 抗体を transfect した BIOCHIP を用い、間接免疫蛍光法にて検討した。患者血清は 10 倍に希釈して検討した。

統計 フィッシャー検定、Wilcoxon 符号順位検定、マン・ホイットニー検定を用いた。

(2) 病態研究

自己抗体の海馬免疫反応性と脳内局在の検討: 患者の血清 (抗 NAE 抗体等の自己抗体含む) を用いたラット脳スライスの免疫組織染色と脳内分布の検討: 本症の患者血清を 37 でラット脳海馬スライスに反応させた。免疫蛍光染色し、対照と比較して免疫反応性と脳内分布を共焦点レーザー顕微鏡にて観察。抗 NAE 抗体陽性患者に対しては、市販の抗 α -エノラーゼ抗体 (Santa cruz 社) を用いた免疫蛍光染色の α -エノラーゼの局在と merge させた。

4. 研究成果

(1) 臨床研究

臨床徴候解析

発症: 急性 (発症 ~ 入院 14 日未満)、亜急性 (発症 ~ 入院 14 日以上) に発症する群に分けられた。急性 (8 例)、亜急性 (6 例)。

臨床症状: 意識障害 10 例 (71%)、痙攣 6 例 (43%)、精神症状 7 例 (50%)、記憶障害 9 例 (64%) であった。不随意運動 (14%) と呼吸障害 (7%) はあまり認められなかった。

発症の様式で臨床徴候の差異がみられた。急性群は亜急性群と比較し、意識障害 (100%, 33%) や痙攣 (75%, 0%) を有意に多く呈した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。亜急性群は急性群と比較し、有意に記憶障害を多く呈した (100%, 38%) ($p < 0.05$)。

いずれも腫瘍の随伴はなかった。

治療反応性については、1 例は自然軽快を認めた。著効 (modified Ranking Scale: mRS 0 または 1) または中等度改善例 (mRS 2) が 13 例中 11 例と最も多く、軽度改善例 (mRS 3 以上) は 2 例のみであった。

治療内容は、全症例でメチルプレドニゾロンパルス療法が行われていた。9 例ではその

後、プレドニン後療法が行われた。1例のみ血漿交換の追加治療が行われ、血漿交換後は症状改善が得られた。

検査・画像解析

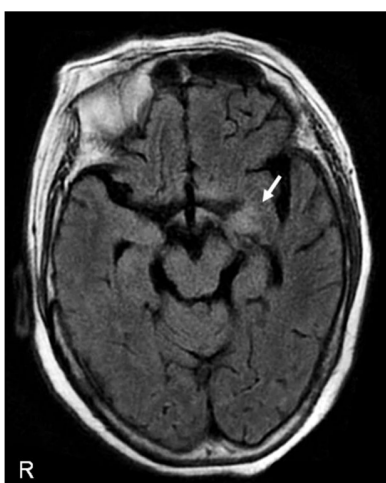
抗 NAE 抗体はすべて陽性で、抗体価は 1/320 ~ 1/40960 であった。

甲状腺機能は 1 例以外正常で、1 例は軽度 T4 が低値であった。6 例で入院時に低ナトリウム血症を呈した。

全ての対象患者は頭部 MRI 検査にて、片側または両側に辺縁系に異常信号を呈した(下図)。

髄液検査では、13 例中 12 例が異常を示し、蛋白上昇や細胞数上昇がみられた。

脳波検査では 12 例中 11 例でてんかん放電を伴った基礎波の徐波化を認めた。



以上の研究結果より、非腫瘍性自己免疫性辺縁系脳炎の中に、抗甲状腺抗体が陽性、抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症の一群が存在することが明らかとなった(辺縁系脳炎型橋本脳症)。また、辺縁系脳炎型橋本脳症では発症様式から 2 群に分けることができ、2 群間で臨床症状に差異がみられることが明らかとなった。

全例で免疫治療後の経過は良好であることから、抗 NAE 抗体は本症の診断に有用であり、治療反応性を反映するマーカーとなることが示された。

他の自己抗体有無の解析

抗 VGKC 複合体抗体が陽性の 5 例は、4 例で抗 LGI1 抗体が陽性であった。その他の 14 例については、抗 NMDAR 抗体、抗 AMPAR1/2 抗体、抗 GABAB_r 抗体、抗 LGI1 抗体、抗 Caspr2 抗体のいずれも陰性であった。

(2) 病態研究

患者の血清はラット海馬のうち分子層に存在する神経細胞の細胞質に免疫反応を示した。また、市販の抗 エノラーゼ抗体も海馬神経細胞の細胞質に免疫反応を示し、患者血清の反応部位と一部一致した。

正常コントロールの血清はラット海馬に

対し、免疫反応は示さなかった。

以上の結果より、抗 NAE 抗体は辺縁系脳炎の病態生理に關与している可能性が示唆された。

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 6 件)

内分泌疾患に伴う認知症(甲状腺機能低下症を含む) 松永晶子, 米田誠. Brain and Nerve, 査読無, 2016; 4: 399-406

DOI: 10.11477/mf.1416200412

橋本脳症 松永晶子, 米田誠. 日本臨床, 査読無, 2015; 別冊免疫症候群 : 98-101
http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/s_mokuji/7311meneki1.html

Consensus Paper: Neuroimmune mechanisms of treatable cerebellar ataxia. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N. Cerebellum. 査読有, 2015; 4: 213-232
DOI: 10.1007/s12311-015-0664-x.

橋本脳症 松永晶子, 米田誠. 精神科, 査読無, 2015; 26: 159-163

Presynaptic dysfunction caused by CSF from a patient with ataxic form of Hashimoto's encephalopathy. Mitoma H, Yoneda M, Saitou F, Suzuki H, Matsunaga A, Ikawa M, Mizusawa H. Neurol Clin Neurosci. 査読有, 2014; 6: 104-108
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ncn3.105/full>

Pathophysiological decrease in the regional cerebral blood flow in Hashimoto's encephalopathy: a multiple-case SPECT study. Muramatsu T, Ikawa M, Yoneda M, Sugimoto K, Matsunaga A, Yamamura O, Hamano T, Okazawa H, Nakamoto Y. Eur Neurol. 査読有, 2014; 4: 10-13
DOI: 10.1159/000358220

[学会発表](計 5 件)

抗 NAE 抗体陽性辺縁系脳炎型橋本脳症 19 例の臨床的特徴 岸谷融, 松永晶子, 井川正道, 林浩嗣, 山村修, 濱野忠則, 渡辺修, 田中恵子, 米田誠. 第 56 回日本神経学会総会(口演) 2015.5

Clinical and immunological features of limbic form of Hashimoto's encephalopathy. Kishitani T, Matsunaga A, Ikawa M, Kame T, Yamamura O, Hamano T, Nakamoto Y, Yoneda M. 第 67 回アメリカ神経学会(ポスター) 2015.4

Pathophysiological Decrease in the Regional Cerebral Blood Flow in Hashimoto's Encephalopathy: A Multiple-Case SPECT Study. Masamichi Ikawa, Muramatsu T, Sugimoto K, Matsunaga A, Yamamura O, Hamano T, Nakamoto Y, Okazawa H, Yoneda M. 第 67 回アメリカ神経学会 (ポスター) 2015.4

2D-DIGE 法を用いた小脳失調型橋本脳症患者血清添加によるプロテオーム変化. 松永晶子, 岸谷融, 亀朋美, 村松倫子, 井川正道, 山村修, 濱野忠則, 佐野泰照, 神田隆, 米田誠. 第 55 回日本神経学会総会 (口演) 2014.5

Clinical and immunological features of Hashimoto's encephalopathy presenting with limbic symptoms. Matsunaga A, Kishitani T, Muramatsu T, Ikawa M, Kame T, Nakamoto Y, Yoneda M. 第 66 回アメリカ神経学会 (ポスター) 2014.4

〔図書〕(計 1 件)

Neuroimmunological disease. Yoneda M, Matsunaga A, Ikawa M. Springer. 2016

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 晶子 (MATSUNAGA Akiko)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：40401971

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし