

< Symposium 22-4 > 自己免疫性脳炎の最近の知見

自己免疫性脳炎—最近の知見—
抗体の病態へのかかわり

田中 恵子¹⁾

要旨：抗 NMDAR 脳炎は、若年女性に精神症状で初発する特徴的な臨床像を呈するが、様々な臨床亜型が報告され、その臨床像は拡大を見せている。NMDAR は、グルタミン酸のイオンチャンネル型受容体として、シナプス後膜表面に GluN1 と GluN2 の 4 量体で形成される受容体で、抗体は細胞表面構造に結合する。本抗体を培養海馬細胞に作用させると、NMDAR の endocytosis を生じ、NMDAR 関連膜電位変化を生じる。筆者らは、海馬スライスをもちいて、本症由来の抗体が記憶形成のモデルである長期増強誘導を抑制し、マウス脳内への長期持続投与で認知機能傷害を再現し、本抗体が症状に深くかかわることが明らかにした。

(臨床神経 2014;54:1107-1109)

Key words：自己免疫性脳炎, 自己抗体, NMDA 受容体, 病態

はじめに

自己免疫性脳炎は、急性・亜急性の経過で、頭痛、発熱、興奮・健忘などの精神症状、意識障害、けいれんなどを呈し、多くの例で神経細胞・グリア細胞の細胞膜上に発現する受容体・チャンネルに対する抗体を生じる。臨床的特徴が共通することが多く、検索すべき抗体の選定に迷うことも少なくない。この中で、検出頻度が高いのは、抗電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel; VGKC) 複合体抗体や抗 N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体がある。抗体の検出は治療法選択に有用であるのみならず、症状の背景となる病態を理解する上で重要である。

NMDAR は、神経系の興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸のイオンチャンネル型受容体として、シナプス後膜表面に発現する機能蛋白である。NMDA 受容体サブユニット GluN1 (NR1/GluR ζ 1) と GluN2 (NR2: NR2A~2D) が会合し、4 量体として細胞膜上に発現する。GluN1 のみでは細胞表面での受容体を形成することはなく、GluN1 と GluN2 両者のサブユニットが存在することで、細胞表面に受容体を形成する。抗 NMDAR 脳炎に生じる自己抗体の結合部位が GluN1 上にあることから、GluN1 のみを transfect した HEK 細胞を抗原とする検出系ももちいられているが、筆者らは、より生体内での抗原存在様式に近い GluN1/GluN2 それぞれの cDNA を human embryonic kidney (HEK) 293 細胞に共発現させた受容体構造に対する抗体を検出している。本抗体陽性例は、若年女性に急性経過で精神症状が出現し、その後意識障害、seizure、呼吸不全、不随意運動、自律神経症状が加わり、重篤な状態にいたるものの、長期的には良好な予後を示す典型

的な臨床的特徴を呈する症例が大半を占めた。当初強調された卵巣奇形腫は、若年女性では合併率が高いものの、小児や高齢発症者では腫瘍の合併は少ない¹⁾²⁾。腫瘍がみいだされた例では、早期の切除が症状の早期改善に有用とされるが、腫瘍の有無によらず、早期に血漿交換、メチルプレドニソロン療法、大量 γ グロブリン療法を加え、反応不良のばあいは、さらにリツキシマブや免疫抑制剤パルス療法を加えることが推奨されている³⁾。

近年、抗 NMDAR 抗体の検査が広くおこなわれるようになり、様々な臨床亜型が知られるようになった^{4)~8)}。本症の初期症状である精神症状は、病初期には統合失調症様であり、その後他の脳炎症状が加わることが多いが、精神症状が主症候として推移し悪性緊張病として加療が継続される例や、増悪・改善をくりかえす慢性経過を呈する例がみいだされ、治療の選択をめぐる精神科領域でも抗 NMDAR 脳炎への関心が高まっている。また、抗癌薬に反応不良で発作が頻発する難治性てんかんの一群でも抗 NMDAR 抗体が陽性になる例がある。さらに、ヘルペスウイルス脳炎罹患に続発して抗 NMDAR 脳炎を発症する例、脱髄病変をともない抗 aquaporin 4 抗体や抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が併存する一群などが相次いで報告されている。自己抗体の存在は治療法選択にも影響することから、抗 NMDAR 抗体を生じる疾患群の臨床像の広がりについては今後さらなる検討が必要である。

一方、抗 NMDAR 抗体の病態における意義を明らかにする研究が進んでいる。

抗 NMDAR 抗体は病勢と並行して推移し、抗体除去を目的とした免疫療法が有効であることから、抗体が病態に直接関

¹⁾ 金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域 / 神経内科学 [〒 920-0293 石川県河北郡内灘町字大学 1-1]
(受付日：2014 年 5 月 23 日)

Table 1 細胞表面受容体・シナプス蛋白に対する抗体を生じる自己免疫性脳炎 (文献 10 より引用改変).

抗体	年齢 (平均)/ 女:男	症状	腫瘍 (頻度)	相対的頻度
NMDAR	0.6-85 (21)/ 4:1	psychiatric, seizure, amnesia, IVM, autonomic	ovarian teratoma (10-50%)	55%
AMPA	38-87 (60)/ 9:1	psychiatric, seizure, Common relapse	lung, breast, thymoma (70%)	4%
LGI1	30-80 (60)/ 1:2	psychiatric, myoclonus faciobrachial seizure	lung, thymoma (<10%)	30%
Caspr2	46-77 (60)/ 1:4	Morvan syndrome Neuromyotonia	lung, thymoma (<20%)	4%
GABA _B R	24-75 (62)/ 1:1	psychiatric, seizure status epilepticus	lung (60%)	5%
GlyR	5-69 (43)/ 6:5	stiff-person, myoclonus encephalomyelitis	rare	2%
mGluR5	46, 15 / 1:1	psychiatric, myoclonus ataxia	Hodgkin lymphoma	<1%

NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor, AMPAR: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor, LGI1: leucine-rich glioma-inactivated protein 1, Caspr2: contactin-associated protein 2, GABA_BR: γ-aminobutyric acid B receptor, GlyR: glycine receptor, mGluR: metabotropic glutamate receptor.

与する可能性が考えられる。実際、本抗体を培養海馬細胞に作用させることで、NMDAR の endocytosis を生じ、NMDAR 関連の細胞膜電位に影響すること、本症剖検脳組織では、NMDAR NR1 蛋白が減少していることが免疫組織染色で示された²⁾。筆者らは、抗 NMDAR 抗体の受容体の機能への影響を検証するため、*vitro* および *vivo* の系で検討をおこなった。まず、マウスの海馬スライス標本を作製し、灌流液中で頻数刺激を加えて CA1 領域で誘導される長期増強に対する効果を検討した。長期増強の誘導は記憶形成のモデルとされており、抗 NMDAR 脳炎では、全経過を通して記憶力障害を呈することから、患者髄液中の抗 NMDAR 抗体が長期増強誘導に影響するかどうかを検討したところ、患者由来の抗体が特異的に長期増強誘導を抑制した⁹⁾。さらに、実際の患者の症状と抗体との関連を検証するため、マウスの脳内に患者の髄液を 4 週間にわたり持続投与を続けたところ、マウスが空間的な記憶力の低下をきたすことを明らかにした。これらのことから、抗 NMDAR 抗体は患者の病態に直接的に関与する機能的抗体であり、治療には、二次的な炎症病態を生じる前の早期の抗体除去が重要であることを強調したい。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

1) Dalmau J, Tuzun E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian

teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.

- 2) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;27:1091-1098.
- 3) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.
- 4) Prüss H, Finke C, Höltje M, et al. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis. *Ann Neurol* 2012;72:902-911.
- 5) Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features *BMC Psychiatry* 2012;12:37.
- 6) Zandi MS, Irani SR, Lang B, et al. Disease-relevant auto-antibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258:686-688.
- 7) Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy Clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582-593.
- 8) Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-428.
- 9) Zhang Q, Tanaka K, Sun P, et al. Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiol Dis* 2012;45:610-615.
- 10) Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014;21:722-730.

Abstract**Autoimmune encephalitis-update: Roles of autoantibodies in the pathogenesis**Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Life Science, Medical Research Institute/Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Autoimmune encephalitis is increasingly recognized having autoantibodies to synaptic cell surface antigens, such as anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) and leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1) by neurologists as well as pediatricians and psychiatrists, because these antibodies have been detected in cases of intractable epilepsy or atypical psychosis and in some demyelinating diseases, together with typical limbic encephalitis. Each group have characteristic clinical features, however, the disease spectrum has been expanding. To understand the significance of anti-NMDAR antibodies in the pathogenesis of NMDAR encephalitis, the role of the antibody in the disease process have been evaluated. The binding of antibody is shown to dimerize NMDARs and trigger their internalization on the postsynaptic site, thereby suppressing NMDAR-mediated transmission. To evaluate the antibody-induced dysfunction of NMDARs, we tested and showed the antibodies from the patients suppress the induction of NMDAR-dependent long-term potentiation (LTP) in mouse hippocampal slices. We also tested the antibody-effects on the cognitive functions of mice and revealed the CSF from NMDAR encephalitis patients had effects on disturbing spacial memory in mice. These results firmly support the proposal that the anti-NMDAR encephalitis autoantibody is responsible for cognitive disorders accompanying in this disease.

(Clin Neurol 2014;54:1107-1109)

Key words: autoimmune encephalitis, autoantibodies, NMDA receptor, pathogenesis
