臨床神経 2024;64:148-156
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001932

依頼総説

血液脳関門破綻と自己免疫性小脳性運動失調症

清水 文崇*

山口大学医学部附属病院脳神経内科

要旨：自己免疫機序により小脳障害をきたす自己免疫性小脳性運動失調症は，グルテン失調症，抗グルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase: GAD）抗体関連小脳失調症，傍腫瘍性小脳変性症，感染後小脳炎などのいくつかの病型がある．それぞれの疾患で免疫学的な病態は異なるが，多くの疾患で分子相同性機序により小脳を標的とすると考えられており，血液脳関門（blood-brain barrier，以下 BBB と略記）破綻は分子相同性機序で誘発された病原性のある自己抗体の流入や抗原に感作された病的リンパ球の侵入を惹起するため，自己免疫性小脳性運動失調症の病態の重要なプロセスとなりうる．小脳性運動失調症のあるランバート・イートン筋無力症では小細胞癌との分子相同性機序により誘導された GRP78 抗体が BBB 破綻を誘発し小脳性運動失調症を引き起こす．
Key words：自己免疫性小脳性運動失調症，血液脳関門，傍腫瘍性小脳変性症，GRP78 抗体

はじめに

自己免疫性小脳性運動失調症は，自己免疫性機序により小脳障害をきたす自己免疫性疾患であり，グルテン失調症，抗グルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase，以下 GAD と略記）抗体関連小脳性運動失調症，傍腫瘍性小脳変性症（paraneoplastic cerebellar degeneration，以下 PCD と略記），感染後小脳炎などのいくつかの病型からなる（Table 1）[1]．また，これらの既知の病型に当てはまらないが，自己免疫機序による小脳障害が想定される一群として primary autoimmune cerebellar ataxia が分類されている[2]．自己免疫性小脳性運動失調症の診断は難しいが，亜急性から慢性の小脳性運動失調症があり，脳脊髄液細胞数増加やオリゴクローナルバンド陽性を認め，頭部 MRI で小脳萎縮がみられ，他疾患を否定することで診断し[3)4)]，バイオマーカーとしての自己抗体測定が診断の一助となる[4]．小脳を標的とする理由として分子相同性機序が考えられており，「分子相同性を示す抗原が小脳の細胞には数多く発現しているため，分子相同性を示す抗原により中枢外で惹起された自己免疫が小脳を標的とする」という仮説である[5]．免疫学的には，グルテン失調症では腸管免疫機序，PCD では細胞性免疫機序，抗 GAD 抗体関連小脳性運動失調症では GAD 抗体による γ-アミノ酪酸（GABA）放出障害という液性免疫機序が想定されている[6)~8)]．小脳には血液脳関門（blood-brain barrier，以下 BBB と略記）が存在し，血流に含まれる自己抗体やサイトカインなどの液性因子や炎症細胞の小脳内侵入を阻止しているため，自己免疫性小脳性運動失調症では BBB 破綻が発症や増悪の契機となる機序が想定される．本稿では，BBB 機能維持とその破綻について概説し，それぞれの自己免疫性小脳性運動失調症で BBB 破綻が病態にどのように関わるかについて述べる．

Table 1 Classification of immune-mediated cerebellar ataxias.

gluten ataxia
postinfectious cerebellar ataxia
paraneoplastic cerebellar degeneration
opsoclonus myoclonus ataxia syndrome
anti-glutamate decarboxylase (GAD) associated ataxia
primary autoimmune cerebellar ataxia
multiple sclerosis
cerebellar ataxia associated with collagen disease
cerebellar ataxia in Hashimoto encephalopathy
others

BBB 機能維持について

中枢神経には，血流と脳や脳脊髄液の間の物質輸送を厳密に制御する BBB と血液脳脊髄液関門（blood-crebrospinal fluid barrier，以下 BCSFB と略記）がそれぞれ存在する（Fig. 1）[9]．BBB は脳毛細血管内皮細胞で構成され，タイトジャンクション（密着結合）により内皮細胞間が連結され物質の透過性を低下させる（Fig. 1）．タイトジャンクションは膜 4 回型貫通蛋白のクローディン 5（claudin-5），オクルディン（occludin）が重要な分子である[10]．特に claudin-5 の発現量がバリアー強度を決定し，Occludin はリン酸化によりバリアー機能を細かく調整している[11)12)]．ZO-1，ZO-2 は細胞質内に局在する蛋白で ZO-1 は occludin と結合してタイトジャンクションを維持する[13]．一方

（Received October 8, 2023; Accepted November 10, 2023; Published online in J-STAGE on February 23, 2024）
This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurol.
©2024 Japanese Society of Neurology

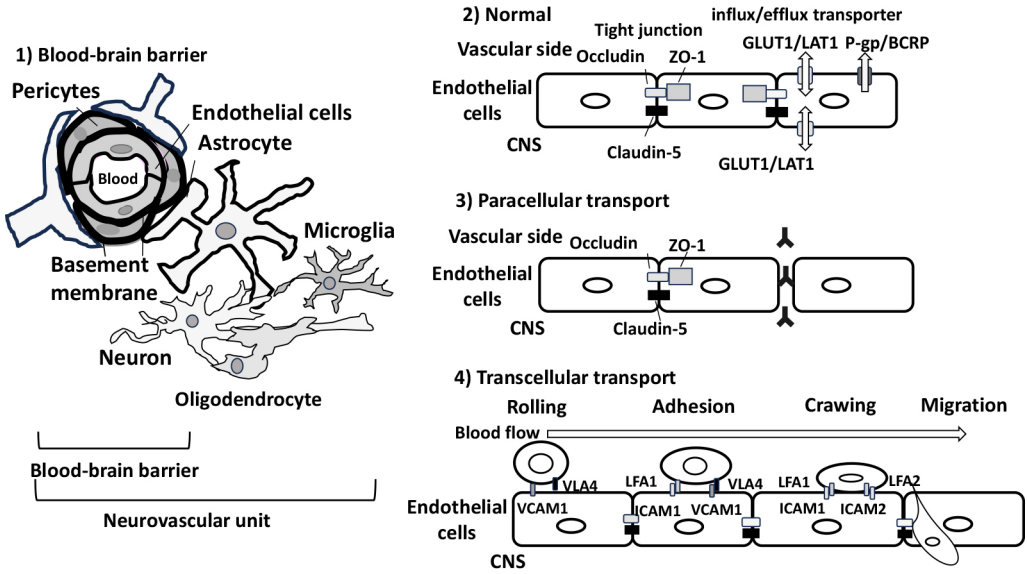

Fig. 1 Maintenance and breakdown of the BBB.

1) Structure of the blood-brain barrier (BBB): BBB consists of endothelial cells, pericytes, astrocytes and basement membrane. The BBB communicates with neuron, oligodendrocyte and microglia in order to regulate brain homeostasis, forming neurovascular unit. 2) Normal condition: the BBB forms barrier through tight junctions between endothelial cells, including claudin-5, occludin and ZO-1 and transports substances via transporters, including glucose transporter-1 (GLUT1), L-type amino acid transporter1 (LAT1), pglycoprotein (p-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). 3) Paracellular transport refers to the increased paracellular leakage of humoral factors into the central nervous system (CNS) via the disruption of tight junctions. 4) Transcellular transport refers to the increased transcellular entry of pathogenesis lymphocyte across brain endothelial cells via the upregulation of adhesion molecules, including vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1).

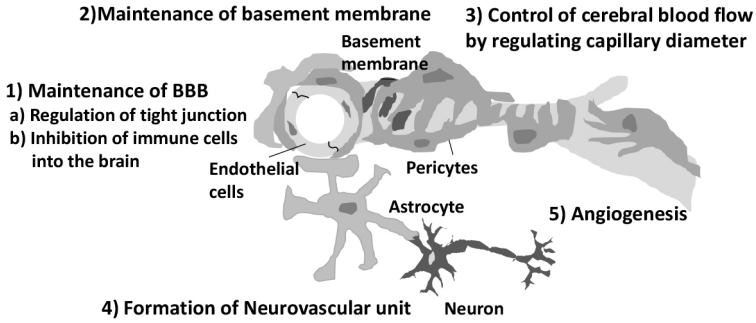

Fig. 2 Various functions of pericyte in the brain (Based on Reference 20).

で BBB は P 糖タンパク（P-glycoprotein）や breast cancer resistance protein（BCRP）などの排出トランポーター，グルコーストランスポーター（glocose transporter: GLUT1）や中性アミノ酸トランスポーター（L-type amino acid transporter: LAT1）など多種多様なトランスポーターや受容体を発現し，脳にとって有用な物質は取り込み，不要あるいは有害な物質は積極的に排除する機能的インターフェイスとしての役割を果たす（Fig. 1）[14]．一方で，BCSFB は，第三脳室，第四脳室および側脳室に存在する脈絡叢を構成するタイトジャンクションを持つ脈絡叢上皮細胞から構成され，血液と脳脊髄液，あるいは脊髄との物質交換を担う[15]．

BBB は再内層に位置する内皮細胞，内皮細胞に接してすぐ外側に 1 枚の基底膜を介して位置するペリサイト，グリア限界膜と呼ばれる第 2 の基底膜の外側に接してアストロサイトの足突起が並んでいる（Fig. 1）[16]．アストロサイトの足突起にはアクアポリン 4 などの水チャネルが発現しており，局所の水輸送をコントロールする役割を果たす[16)17]．更に，アストロサイト足突起から放出される VEGF，Ang-1，TGF-β，bFGF など生理活性物質は BBB 透過性を増加，あるいは低下させる作用があることが報告されており，BBB 制御に重要な役割を果たしている[17]．ペリサイトは脳では豊富に存在し，内皮細胞を取り囲み血管を物理的に安定させるだけでなく，BBB 維持に重要な役割を果たすことが近年明らかとなってきた（Fig. 2）[18)19]．ペリサイトは，アストロサイトと同様に bFGF，GDNF，VEGF，TGF-β などの生理活性物質を内皮細胞に最も近接した部位で放出しBBB 機能を維持する役割，足突起が収縮や弛緩することで

血管径を脳微小血流の調整をする役割が注目されている（Fig. 2）[20)～22)]．更に，BBB 構成細胞と神経細胞，オリゴデンドロサイト，ミクログリア，細胞外マトリックスを含めて一つの構成単位とする神経血管ユニット（neurovascular unit: NVU）という概念が提唱され，これらの細胞の相互作用とクロストークが神経細胞機能維持，BBB 機能維持に重要であると考えられている[23)]．我々は独自にヒト由来 BBB 構成内皮細胞株，ペリサイト株，アストロサイト株を樹立し，分子レベルでの生理的機序の解明，疾患での病態解明をこれまでに進めてきた[21)24)25)]．

BBB の破綻とは

自己免疫性機序による BBB 破綻とは，①タイトジャンクション蛋白の発現低下や機能不全により細胞密着が低下し内皮細胞間通過（paracellular transport）の増加をきたし，血流に含まれる病的自己抗体や神経細胞に有毒な物質が中枢神経内に侵入する機序，②接着因子やケモカインを介した炎症細胞の BBB を超えた細胞内通過（transcellular transport）による中枢神経侵入という二つの機序に大別される（Fig. 1）[16)]．①の機序では，血中に含まれる内皮細胞に直接的に作用する自己抗体や TNF-α，IFN-γ，IL-1β などの炎症性サイトカインや MMP-2 や MMP-9 などの生理活性物質がタイトジャンクション蛋白の発現低下や切断などを引き起こす[26)]．実際に多発性硬化症の剖検脳では活動性がある白質病変で多数の BBB を構成する微小血管にタイトジャンクション蛋白の低下や，フィブリノーゲンの血管外漏出増加が報告されており，多発性硬化症では BBB 破綻による液性因子の脳内流入が病態に大きく関わる[16)]．②の機序について，T リンパ球は，BBB 構成内皮細胞表面への緩やかな接着（rolling），内皮細胞への強固な接着（adhesion），血管外遊走に適した部位への内皮細胞上の移動（crawing），内皮細胞を超えた中枢神経浸潤（migration）という四つの連続するプロセスからなり，VCAM-1 や ICAM-1，ICAM-2 などの接着因子が関与する（Fig. 1）[27)28)]．VCAM-1 のリガンドとして VLA-4，ICAM-1 のリガンドとして LFA-1 が同定されている．ICAM-1 は恒常的に内皮細胞表面に発現しているが，VCAM-1 は平常状態では内皮細胞に発現がみられず，両分子とも炎症性サイトカインの刺激により急激に増加し，炎症細胞浸潤に関与する[28)]．多発性硬化症で強力な再発予防効果を示すナタリズマブは VLA-4 に対するモノクローナル抗体で VCAM-1/VLA-4 の接着系を阻害することでリンパ球の中枢神経浸潤を強力に阻害する[29)]．Crawing，migration の詳細な機序は未だ不明であるが，ICAM-1/LFA-1，PECAM，IL-8，MCP-1，MMP-2/9 などの関与が知られている[27)]．

もう一つの BBB 破綻としては，糖尿病性細小血管障害やアルツハイマー病，パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患，CADASIL や CARASIL などの遺伝性脳血管障害，加齢で認められるアンギオパチーであり，病理学的にはペリサイト喪失，内皮細胞の過形成，基底膜の肥厚が認められる．ペリサイトの喪失や機能障害がアンギオパチーを引き起こす病態の上流と考えられ，微小血管障害による血流低下や BBB 透過性増加，微小血管数の減少を引き起こす（Fig. 2）[30)31)]．

小脳での BBB

小脳と大脳で BBB 機能を比較した研究によると，正常ラットにラジオアイソトープでラベルした免疫グロブリン G（immunoglobulin G，以下 IgG と略記），アルブミン，NGF などを経静脈的に投与し，大脳や小脳での BBB を超えた脳実質内透過を比較すると，大脳と小脳では BBB 透過性に有意差はなかったと報告されている[33)]．一方で，マウスを使った細胞モデルでの研究では小脳 BBB 構成内皮細胞で大脳 BBB 構成内皮細胞と比べてタイトジャンクション（claudin-1, occludin）の発現が少なく，接着因子（VCAM-1/ICAM-1）の発現が多いことが報告されており，小脳での BBB 機能は，大脳での BBB 機能より弱い可能性が示されている[34)]．BBB 破綻が関与する小脳疾患としては，自己免疫性小脳失調症，多系統萎縮症，遺伝性小脳失調症が知られている．多系統萎縮症では，症状の進行に応じて，BBB 破綻を反映する髄液アルブミンインデックス増加や ダイナミック造影磁気共鳴画像（DCE-MRI）での造影効果の増加が確認されることが報告されており，BBB 破綻の関与が報告されている[35)]．多系統萎縮症やパーキンソン病では α シヌクレイン凝集体により神経細胞死が生じることが知られているが，α シヌクレインはペリサイトやアストロサイトに作用して炎症性メディエーターを産生し内皮細胞に作用することにより，中枢神経側から BBB 破綻に関与する[30)]．更に，遺伝性小脳失調症である SCA3/MJD の動物モデル，剖検脳の検討では，小脳微小血管壁の ataxin-3 沈着，タイトジャンクション蛋白低下，fibrinogen 浸潤，エバンスブルー（evans blue）透過性増加が確認されており，ataxin-3 の BBB 構成内皮細胞への沈着が BBB 透過性を増加させる機序が報告されている[34)]．これらの知見から神経変性疾患であっても小脳での BBB 破綻は認められ，血流成分からの有害物質の小脳内流入を引き起こし，神経変性を加速させている可能性が考えられる．

自己免疫性小脳性運動失調症での BBB 破綻

主な自己免疫性小脳失調症での病態と BBB 破綻の関与について述べる．

グルテン失調症

グルテン失調症は小麦に含まれるグルテンのグリアジン感受性を病態の主体とする遺伝性疾患である[36)]．70%にヒト白血球抗原（HLA）type 1 DQ2 が認められ，自己免疫性甲状腺疾患，1 型糖尿病，再生不良性貧血などの自己免疫性疾患を合併する[36)37)]．約半数（45%）で末梢神経障害を合併し，脳脊髄液検査では細胞数や蛋白，IgG index，オリゴクローナルバンドで異常がない場合が多く，頭部 MRI では 79%に軽度あるいは病気に応じた小脳萎縮が確認される[37)38)]．グリアジンに対して小腸内で免疫応答が起こり，抗原提示細胞や T 細胞，B 細胞が活性化され，occludin，ZO-1，claudin-1 から構成される小腸での粘膜バリアー破綻を惹起し，グリアジン抗原やリポ多糖（lipopolysaccharide，以下 LPS と略記）などの炎症誘導産物が腸管から血中に流入する[6)]．血中に流入したグリアジンは，抗グリアジン抗体，抗トランスグルタミナーゼ（transglutaminase,

以下 TG と略記）2 抗体，抗 TG6 抗体などの産生を誘導し，血中で高値となる[39]．更に，血中に流入した LPS や腸管の慢性炎症により血中の IL-1，IL-6，IL-8，TNF-α の増加が誘導され，BBB 破綻をきたす[6)40]．また，TG2 は BBB 構成内皮細胞に発現しており，抗 TG2 抗体や抗グリアジン抗体が結合し，免疫複合体を形成し BBB 機能障害をきたす[6)40]．結果的に BBB 破綻が抗 TG6 抗体の脳内流入を誘導し，小脳のプルキンエ細胞に発現する TG6 と交差反応（cross reactivity）し小脳失調をきたす[5]．治療としては，無グルテン食が第一選択であり，無グルテン食により症状の改善や進行抑制が得られない場合は免疫治療を考慮する．無グルテン食により症状がほぼ改善し，完全回復に至る例も報告されている[41]．免疫治療としては IVIg 使用例が多数を占めており，改善が報告されている[42]．

GAD 抗体関連小脳性運動失調症

GAD 抗体関連小脳性運動失調症は，血中で高力価の抗 GAD65 抗体が検出される小脳性運動失調症の一群である[8)43)44]．痙攣やスティッフパーソン症候群などの小脳性運動失調以外の神経症状を合併，あるいは 1 型糖尿病や慢性甲状腺炎などの他の自己免疫性疾患を合併することもある[8)43)44]．脳脊髄液検査では，細胞数や蛋白は正常であることが多いが，IgG index 上昇，オリゴクローナルバンド陽性（69～73%），GAD 抗体陽性（83～100%）と髄腔内の GAD 抗体産生が示唆され，頭部 MRI では軽度から病気に応じた小脳萎縮が約半数（43～57%）に認められる[45]．診断は高力価の GAD65 抗体（通常 10,000 U/ml 以上，最低でも 2,000 U/ml 以上）を確認することで確定される．低力価の GAD 抗体を合併する場合は，本病型には含まれない．GAD は興奮性伝達物質であるグルタミン酸から抑制性伝達物質の GABA を合成する酵素で，脳や膵臓，精巣に分布する．抗 GAD 抗体は病原性をもつことが *in vitro* モデル，*in vivo* モデルで証明されており，スライスカルチャーモデルでは，抗 GAD 抗体は GABA の放出を抑制し，マウスやラットなどの動物モデルでは患者髄液中の IgG や GAD65 に対するモノクローナル抗体を投与すると，失調性歩行，小脳性運動失調，認知機能障害が出現する[8)46]．抗 GAD 抗体は小胞が開口し GABA を放出する時に小胞内に取り込まれ GAD65 と結合し，合成された GABA の小胞へのパッケージ機能と放出部位への輸送という GAD65 の機能を障害し，GABA の放出減少を引き起こす．GABA 放出の減少がグルタミン酸放出という興奮性シナプスを増強させ，プルキンエ細胞の細胞死を誘導する[8)46]．抗 GAD 抗体でも 1 型糖尿病，小脳性運動失調症，スティッフパーソン症候群で抗原のエピトープに差があることが示されており，抗 GAD 抗体の抗原認識部位の差が抗 GAD 抗体による神経症状の多様性を引き起こす機序として説明されている[8)46]．末梢中に存在する抗 GAD 抗体が小脳に作用するためには BBB を通過する必要があるが，GAD 抗体関連小脳性運動失調症で BBB 破綻が生じるかについては，全く分かっておらず今後の課題である．治療としては免疫療法であり，ステロイド（経口，パルス），IVIg，血漿交換療法，免疫抑制薬，リツキシマブが単独あるいは組み合わされ，投与される[8)43)44]．液性免疫機序が想定されているが，必ずしも免疫治療で軽快するとは言い難く，特に治療開始が遅れ小脳萎縮が進行した段階で治療を開始した例では，治療反応性が乏しい．

PCD

PCD は腫瘍免疫により自己免疫機序が誘発され小脳変性をきたす一群であり，傍腫瘍性神経症候群関連自己抗体測定が診断に有用である．傍腫瘍性神経症候群関連自己抗体は細胞内抗原を標的とする抗体，細胞表面抗原やシナプス抗原を標的とする抗体の二つに大別され[47]，悪性腫瘍の合併率から①high risk antibodies（細胞内抗原を認識する高リスク抗体で 70%以上に悪性腫瘍を合併），②intermediate-risk antibodies（細胞表面抗原を認識する中リスク抗体で 30～70%に悪性腫瘍を合併），③lower-risk antibodies（低リスク抗体で腫瘍合併率は 30%以下）の三つに分類される[47]．自己免疫性小脳性運動失調症に関与する “high risk antibodies” として細胞内抗原を認識する抗 Yo 抗体，抗 Hu 抗体，抗 CV2 抗体，抗 Ri 抗体，抗 Ma2 抗体，抗 Tr 抗体，“intermediate-risk antibodies” として細胞表面抗原に反応する抗 contactin-associated protein-like 2（CASPR2）抗体，抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel（VGCC）抗体，“Lower-risk antibodies” として抗 GAD65 抗体と細胞表面抗原を認識する抗 mGluR1 抗体，抗 SEZ6L2 抗体，抗 LGI1 抗体，抗 DPPX 抗体が挙がる[47)～49]（Table 2）．小脳性運動失調症を主症状とする自己抗体は，抗 Hu 抗体，抗 Yo 抗体，抗 Tr 抗体，抗 Ri 抗体，抗 CV2 抗体，抗 mGluR1 抗体，GAD65 抗体，抗 SEZ6L2 抗体である[1)2)4)8)43)46)50)51]．

一般的に細胞内抗原に対する抗体が陽性となる患者の多くは，腫瘍を合併し，免疫治療に対する反応性は乏しく，予後は不良である．抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞を介した神経障害が主体で，抗神経抗体は病態に直接的には関与しないと考えられている[47)49)52]．脳脊髄液検査では細胞数増加，蛋白上昇，IgG index 上昇，オリゴクローナルバンド陽性が確認され，頭部 MRI では発症時には小脳萎縮がないが，その後急速に小脳萎縮が進行する[53]．治療としては抗腫瘍薬と免疫治療が併用されることが多いが，予後は不良で平均生存期間は 42 か月で，死亡原因としては腫瘍の浸潤と神経症状によるものが多い[54]．早期の腫瘍に対する治療が重要であるが，IVIg，ステロイド（経口，パルス），血漿交換療法，リツキシマブ，免疫抑制薬（シクロホスファミド）などの免疫治療がある程度有効であることも報告されている[4]．一方で，細胞表面に対する抗体が陽性となる患者は，腫瘍の合併がない患者も稀でなく，免疫治療への反応性が良好であることが多い．抗神経抗体が病態に直接的に関与し，受容体などの標的抗原に直接的に結合することで，その機能を阻害する機序が想定されている[47)49]．治療としては，同定された自己抗体による自己免疫性脳炎の治療に準じて初期治療を進め，抗 LGI1 抗体陽性であれば，ステロイドを中心とした急性期治療や維持治療をおこない，抗 mGluR1 抗体や抗 P/Q 型 VGCC 抗体が陽性であれば，ステロイドパルス，免疫グロブリン，血漿交換療法を単独，あるいは組み合わせて使用し，難治例であればセカンドラインとしてシクロホスファミドパルス，リツキシマブが用いられる[55)～58]．

抗 Yo 抗体陽性 PCD は，60 歳前後の女性に好発し，乳癌，子

Table 2 Anti-onconeural antibodies or autoantibodies associated with autoimmune cerebellar ataxia.

Autoantibodies associated with pure or predominant cerebellar ataxia		
Anti-gliadin/Anti-TG2/Anti-TG6		gluten ataxia
Anti-GAD65	intracellular	anti-GAD ataxia
Anti-mGluR1	cell surface	Anti-mGluR1 encephalitis (ataxia)
Anti-SEZ6L2	cell surface	subacute cerebellar ataxia
Anti-onconeural antibodies (high risk)		
Anti-Hu	intracellular	PCD: small cell carcinoma
Anti-Yo	intracellular	PCD: breast, uterine, ovarian carcinoma
Anti-CV2	intracellular	PCD: small cell lung cancer, thymoma
Anti-Ri	intracellular	PCD: breast carcinoma
Anti-Ma2	intracellular	PCD: testicular, lung carcinoma
Anti-Tr	intracellular	PCD: hodgkin lymphoma
Autoantibodies associated with cerebellar ataxia, but observed in different neuroimmunological disease other than autoimmune cerebellar ataxia		
Anti-onconeural antibodies (intermediate risk or lower risk)		
Anit-P/Q type VGCC	cell surface	Lambert–Eaton myasthenic syndrome
Anti-DPPX	cell surface	autoimmune encephalitis
Anti-LGI1	cell surface	autoimmune encephalitis
Anti-CASPR2	cell surface	autoimmune encephalitis
Anti-glycine	cell surface	opsoclonus myoclonus syndrome

Abbreviation) TG: transglutaminase, GAD65: glutamic acid decarboxylase 65, mGluR1: metabotropic glutamate receptor, SEZ6L2: seizure-related 6 homolog-like 2, PCD: paraneoplastic cerebellar degeneration, VGCC: voltage gated calcium channel, DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein 6, LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1, CASPR2: contactin-associated protein-like 2 (Reference 1, 2, 4, 8, 43, 46).

宮癌，卵巣癌，卵管癌の合併が報告されている[59]．抗 Yo 抗体陽性 PCD 患者では卵巣癌組織に Yo 抗原（CDR2/CDR2L）の遺伝子配列変異や乳癌組織にヒト上皮細胞増殖因子受容体（human epidermal growth factor receptor 2）の過剰発現が報告され，腫瘍自体も腫瘍に対する免疫応答を惹起させる要因があるのではと考えられている[60)61]．抗 Yo 抗体陽性 PCD 患者の血清や脳脊髄液は CDR2 特異的 CD8 陽性 T リンパ球が増加し，Yo 抗体とともにプルキンエ細胞傷害を引き起こす[7)62]．末梢リンパ節で，樹状細胞による CDR2 などの腫瘍神経抗原提示により CD4 リンパ球が感作され，抗原特異的なヘルパー T 細胞に分化し，CD8 陽性 T 細胞が活性化される．B 細胞/形質細胞の活性化により抗 Yo 抗体が産生される[7]．BBB 通過についての詳細な分子機序は未だ不明であるが，CD4 陽性 T 細胞や CD8 陽性 T 細胞，B 細胞がおそらく VCAM-1 や ICAM-1 などの接着因子を介して BBB から小脳内に侵入すると想定される．中枢内で活性化された CD8 陽性 T 細胞はプルキンエ細胞を直接的に攻撃し，あるいは Yo 抗体が細胞内に取り込まれ抗体依存性のプルキンエ細胞死を誘導することで，小脳障害をきたす機序が考えられている（Fig. 3）[5)63]．

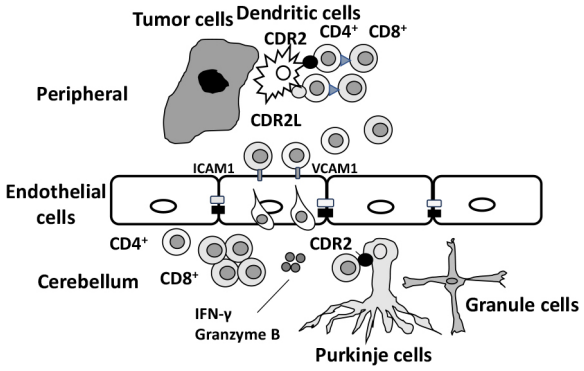

Fig. 3 Mechanism of cell-mediated immunity in anti-Yo antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration.
Ectopic expression of CDR2 and CDR2L on ovarian tumor cells triggers the activation of onconeural antigenspecific CD4+/CD8+ cells through anti-tumor immune response. These cells cross the BBB through the adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and damage Purkinje cells expressing CDR2 in the cerebellum via the mechanism of cross-reactivity due to molecular mimicry.

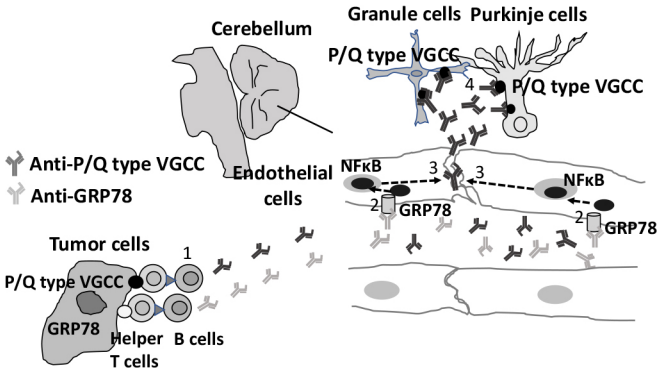

Fig. 4 Pathomechanism of paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
Glucose-regulated protein 78 (GRP78) and P/Q-type voltage-gated calcium channel (VGCC) are expressed on the surface of tumor cells and GRP78 autoantibodies are produced by cross-reactivity with tumor cells (1). Binding of GRP78 autoantibodies to GRP78 induce increased blood-brain barrier permeability through nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling (2), thus mediating the entry of P/Q-type VGCC autoantibodies into CNS space (3) and leading to the damage of Purkinje cells and Granule cells (4). (Reference 67)

PCD-LEMS での BBB 破綻に関与する GRP78 抗体

Lambert–Eaton 筋無力症候群（Lambert–Eaton myasthenic syndrome，以下 LEMS と略記）は P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル自己抗体（P/Q 型 VGCC 抗体）が検出される神経筋接合部疾患であり，小細胞肺癌との関連が知られている傍腫瘍症候群である[64]．小細胞肺癌表面に局在する P/Q 型 VGCC に対する免疫応答により産生された P/Q 型 VGCC 自己抗体が神経筋接合部のシナプス前終末に局在する P/Q 型 VGCC に結合することで，P/Q 型 VGCC の内在化がおこり，カルシウムイオンの流入が減少することで神経終末からの ACh 放出が抑制され神経筋接合部の伝達が障害される[65]．

一方で，LEMS 患者の約 10%に小脳性運動失調症を合併することがあり，PCD を合併した LEMS（paraneoplastic cerebellar degeneration-LEMS，以下 PCD-LEMS と略記）と呼ばれている[65]．VGCC は小脳のプルキンエ細胞にも高発現しており，PCD-LEMS 患者の剖検脳では小脳の分子層に分布するプルキンエ細胞と顆粒細胞の P/Q 型 VGCC 発現低下が確認されている[66]．PCD-LEMS では P/Q 型 VGCC 自己抗体が小脳プルキンエ細胞と顆粒細胞に発現する P/Q 型 VGCC に結合することで小脳性運動失調症を呈することがその病態機序として考えられる．

我々は，「PCD-LEMS では未知の自己抗体による BBB 破綻により抗 P/Q 型 VGCC 抗体が中枢神経内に流入する」という仮説をたて，研究を進めた[67]．血漿交換療法により回収した血漿成分から，P/Q 型 VGCC 抗体陽性が確認された PCD-LEMS 患者と小脳性運動失調症を伴わない LEMS 患者の IgG を精製し，我々が樹立したヒト BBB 構成微小内皮細胞株に作用させた．PCD-LEMS 患者から精製した IgG をヒト BBB 構成内皮細胞に作用させると，BBB 構成内皮細胞が活性化し（NF-κB 核内移行率/ICAM-1 発現が増加し），BBB 構成内皮細胞のバリアー機能が低下したが（透過性が増加し，電気抵抗が低下，タイトジャンクション蛋白の発現が低下），LEMS 患者からの IgG では効果がなかった．次に，免疫沈降法を応用し，PCD-LEMS 患者 IgG が結合する BBB 血管内皮細胞表面の標的抗原として 60 kDa スプライシングバリアント GRP 78 を同定した．更に，PCD-LEMS 患者 18 例中 15 例（83%）に GRP78 抗体が陽性であったが，LEMS 患者では 15 例中 1 例（6%）のみ陽性，健常成人ではすべて陰性であった．最後に，PCD-LEMS 患者 IgG から免疫吸着法で標的分子に対する GRP78 抗体を除去すると，その生物学的活性が低下した．これらの結果から，PCD-LEMS 患者 IgG から BBB 破綻に関与する GRP78 抗体を同定した[67]．

GRP78（別名 Bip/HSPA5）は，熱ショック蛋白 70 ファミリーに分類され，細胞質に局在し分子シャペロンとして機能する[68]．一方で，GRP78 は癌細胞と BBB 構成内皮細胞の細胞表面に多く発現しており，細胞表面に発現する GRP78 は NF-κB シグナル活性に関与することが知られている[69)70]．さらに，前立腺癌，胃癌や肺癌などの担癌患者や関節リウマチ患者では血中に GRP78 抗体が検出されることが報告されている[71)~73]．PCD-LEMS 発症の病態機序として，GRP78 と P/Q 型 VGCC は癌細胞表面に発現しており，腫瘍との交差免疫により産生された GRP78 抗体による BBB 破綻が，同じ機序より産生された P/Q 型 VGCC 抗体の脳内流入を促進し小脳機能障害を惹起する可能性が考えられる[67]．すなわち，「P/Q 型 VGCC 抗体に加えて GRP78 抗体があれば，PCD-LEMS になるが，無ければ LEMS になる」という，PCD-LEMS 発症機序が明快に説明できるようになった（Fig. 4）[67]．更に，GRP78 抗体による BBB 破綻は他の傍腫瘍性神経症候群の発症にも関与する可能性もありうるため，現在研究を進めている．

おわりに

自己免疫性小脳性運動失調症の疾患としての認知度は低く，研究も自己免疫性脳炎と比べて遅れをとっている．古典的な病型に含まれないものも多く，診断のためには多くの自己抗体測定を要するため，診断が難しい．既知の自己抗体が陰性で免疫治療が有効な小脳性運動失調症患者は多く存在するため，いまだ同定されていない抗小脳抗体の対応抗原は存在すると考えられる．更に，GRP78 抗体以外の未知の BBB 破綻をきたす自己抗体が存在する可能性もある．自己免疫性小脳性運動失調症で

病的意義のある新規自己抗体を同定することは，現時点で診断がついておらず適切な治療を受けていない自己免疫性小脳性運動失調症患者を減らすことに直結するため重要である．BBB 破綻の修復は自己免疫性小脳性運動失調症の治療につながる可能性があるため，今後の研究の発展が期待される．

文　献

1) Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, et al. Consensus paper: Neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. Cerebellum 2016;15:213-232.
2) Mitoma H, Honnorat J, Yamaguchi K, et al. Fundamental mechanisms of autoantibody-induced impairments on ion channels and synapses in immune-mediated cerebellar ataxias. Int J Mol Sci 2020;21:4936.
3) Hadjivassiliou M. Immune-mediated acquired ataxias. Handb Clin Neurol 2012;103:189-199.
4) Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges. Curr Neuropharmacol 2019;17:33-58.
5) Hampe CS, Mitoma H. A breakdown of immune tolerance in the cerebellum. Brain Sci 2022;12:328.
6) Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, et al. Celiac disease and neurological manifestations: from gluten to neuroinflammation. Int J Mol Sci 2022;23:15564.
7) Yshii L, Bost C, Liblau R. Immunological bases of paraneoplastic cerebellar degeneration and therapeutic implications. Front Immunol 2020;11:991.
8) Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Pathogenic roles of glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies in cerebellar ataxias. J Immunol Res 2017;2017:2913297.
9) 神田　隆．血液脳関門の基礎知識．Brain Nerve 2013;65:117-120.
10) Furuse M, Tsukita S. Claudins in occluding junctions of humans and flies. Trends Cell Biol 2006;16:181-188.
11) Nitta T, Hata M, Gotoh S, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. J Cell Biol 2003;161:653-660.
12) Hirase T, Kawashima S, Wong EY, et al. Regulation of tight junction permeability and occludin phosphorylation by Rhoa-p160ROCK-dependent and -independent mechanisms. J Biol Chem 2001;276:10423-10431.
13) Haseloff RF, Dithmer S, Winkler L, et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects. Semin Cell Dev Biol 2015;38:16-25.
14) Ohtsuki S, Terasaki T. Contribution of carrier-mediated transport systems to the blood-brain barrier as a supporting and protecting interface for the brain; importance for CNS drug discovery and development. Pharm Res 2007;24:1745-1758.
15) Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. Semin Immunopathol 2009;31:497-511.
16) Shimizu F, Nishihara H, Kanda T. Blood-brain barrier dysfunction in immuno-mediated neurological diseases. Immunol Med 2018;41:120-128.
17) Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and dysfunction of the Blood-Brain Barrier. Cell 2015;163:1064-1078.
18) Cheng J, Korte N, Nortley R, et al. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. Acta Neuropathol 2018;136:507-523.
19) Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. Nat Neurosci 2011;14:1398-1405.
20) 清水文崇，神田　隆．ペリサイトと神経系－生理的役割と病理的意義－．Brain Nerve 2020;72:151-158.
21) Shimizu F, Sano Y, Abe M, et al. Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors. J Cell Physiol 2011;226:255-266.
22) Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. Nature 2014;508:55-60.
23) Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. Nature 2010;468:232-243.
24) Sano Y, Shimizu F, Abe M, et al. Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function. J Cell Physiol 2010;225:519-528.
25) Shimizu F, Sano Y, Saito K, et al. Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the Blood-brain Barrier and the Blood-nerve Barrier. Neurochem Res 2012;37:401-409.
26) Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. Nat Med 2013;19:1584-1596.
27) Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. Trends Immunol 2012;33:579-589.
28) 清水文崇．血液脳関門と神経免疫疾患．Brain Nerve 2013;65:165-176.
29) Balasa R, Barcutean L, Mosora O, et al. Reviewing the significance of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis pathology and treatment. Int J Mol Sci 2021;22:8370.
30) Paul G, Elabi OF. Microvascular changes in Parkinson's disease-focus on the neurovascular unit. Front Aging Neurosci 2022;14:853372.
31) Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. Acta Neuropathol 2018;135:311-336.
32) Silwedel C, Förster C. Differential susceptibility of cerebral and cerebellar murine brain microvascular endothelial cells to loss of barrier properties in response to inflammatory stimuli. J Neuroimmunol 2006;179:37-45.
33) Poduslo JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:5705-5709.
34) Song SK, Lee SK, Lee JJ, et al. Blood-brain barrier impairment is functionally correlated with clinical severity in patients of multiple system atrophy. Neurobiol Aging 2011;32:2183-2189.
35) Duarte Lobo D, Nobre RJ, Oliveira Miranda C, et al. The blood-brain barrier is disrupted in Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3: evidence from transgenic mice

and human post-mortem samples. Acta Neuropathol Commun 2020;8:152.
36) Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet 1998;352:1582-1585.
37) Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain 2003;126:685-691.
38) Bürk K, Bösch S, Müller CA, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. Brain 200;124:1013-1019.
39) Sillevis Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. N Engl J Med 2000;342:21-27.
40) Barone MV, Auricchio R, Nanayakkara M, et al. Pivotal role of inflammation in celiac disease. Int J Mol Sci 2022;23:7177.
41) 南里和紀，吉倉延亮，木村暁夫ら．脊髄小脳変性症と自己抗体．Brain Nerve 2018;70:371-382.
42) Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, et al. Dietary treatment of gluten ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1221-1224.
43) 三苫　博．自己免疫性小脳性運動失調症．Brain Nerve 2021;73:611-619.
44) Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. JAMA Neurol 2014;71:1009-1016.
45) Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. Int J Mol Sci 2020;21:3701.
46) Mitoma H, Buffo A, Gelfo F, et al. Consensus paper. cerebellar reserve: from cerebellar physiology to cerebellar disorders. Cerebellum 2020;19:131-153.
47) Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e1014.
48) Hadjivassiliou M, Manto M, Mitoma H. Rare Etiologies in immune-mediated cerebellar ataxias: diagnostic challenges. Brain Sci 2022;12:1165.
49) Flanagan EP. Paraneoplastic disorders of the nervous system. Continuum (Minneap Minn) 2020;26:1602-1628.
50) 田中惠子．傍腫瘍性神経症候群．Brain Nerve 2023;75:755-762.
51) 三苫　博．自己免疫性小脳性運動失調症．Brain Nerve 2023;75:737-747.
52) Zaborowski MP, Michalak S. Cell-mediated immune responses in paraneoplastic neurological syndromes. Clin Dev Immunol 2013;2013:630602.
53) Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders—insights and challenges. Nat Rev Neurol 2020;16:353-365.
54) Candler PM, Hart PE, Barnett M, et al. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1411-1415.
55) van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology 2016;87:521-528.
56) Spatola M, Petit Pedrol M, Maudes E, et al. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis. Neurology 2020;95:e3012-e3025.
57) Lin J, Zhu M, Mao X, et al. Anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis with pure cerebellar ataxia: a case report. BMC Neurol 2022;22:242.
58) Mitoma H, Manto M. Advances in the pathogenesis of autoantibody-induced cerebellar synaptopathies. Cerebellum 2023;22:129-147.
59) Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992;42:1931-1937.
60) Small M, Treilleux I, Couillault C, et al. Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration. Acta Neuropathol 2018;135:569-579.
61) Rojas-Marcos I, Picard G, Chinchón D, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer of patients with anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. Neuro Oncol 2012;14:506-510.
62) Zaborowski MP, Michalak S. Cell-mediated immune responses in paraneoplastic neurological syndromes. Clin Dev Immunol 2013;2013:630602.
63) Panja D, Vedeler CA, Schubert M. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Yo antibody alters mitochondrial calcium buffering capacity. Neuropathol Appl Neurobiol 2019;45:141-156.
64) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol 2011;10:1098-1107.
65) Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7:327-340.
66) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 2003;53:21-28.
67) Shimizu F, Takeshita Y, Sano Y, et al. GRP78 antibodies damage the blood-brain barrier and relate to cerebellar degeneration in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 2019;142:2253-2264.
68) Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential. Nat Rev Cancer 2014;14:263-276.
69) Jakobsen CG, Rasmussen N, Laenkholm AV, et al. Phage display derived human monoclonal antibodies isolated by binding to the surface of live primary breast cancer cells recognize GRP78. Cancer Res 2007;67:9507-9517.
70) Mintz PJ, Kim J, Do KA, et al. Fingerprinting the circulating repertoire of antibodies from cancer patients. Nat Biotechnol 2003;21:57-63.
71) Tsunemi S, Nakanishi T, Fujita Y, et al. Proteomics-based identification of a tumor-associated antigen and its corresponding autoantibody in gastric cancer. Oncol Rep 2010;23:949-956.
72) Raiter A, Vilkin A, Gingold R, et al. The presence of anti-GRP78 antibodies in the serum of patients with colorectal carcinoma: a potential biomarker for early cancer detection. Int J Biol Markers 2014;29:431-435.
73) Bläss S, Union A, Raymackers J, et al. The stress protein BiP is overexpressed and is a major B and T cell target in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:761-771.

COI：著者に本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．
***Corresponding author：**清水文崇
山口大学医学部附属病院脳神経内科〔〒 755-8505　山口県宇部市南小串 1-1-1〕

Blood-brain barrier breakdown and autoimmune cerebellar ataxia

Fumitaka Shimizu, M.D., Ph.D.

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Abstract: Autoimmune cerebellar ataxia is a disease entity that affects the cerebellum and is induced by autoimmune mechanisms. The disease is classified into several etiologies, including gluten ataxia, anti-glutamate decarboxylase (GAD) ataxia, paraneoplastic cerebellar degeneration, primary autoimmune cerebellar ataxia and postinfectious cerebellar ataxia. The autoimmune response in the periphery cross-reacts with similar antigens in the cerebellum due to molecular mimicry. Breakdown of the blood-brain barrier (BBB) could potentially explain the vulnerability of the cerebellum during the development of autoimmune cerebellar ataxia, as it gives rise to the entry of pathogenic autoantibodies or lymphocytes into the cerebellum. In this review, the maintenance of the BBB under normal conditions and the molecular basis of BBB disruption under pathological conditions are highlighted. Next, the pathomechanism of BBB breakdown in each subtype of autoimmune cerebellar ataxia is discussed. We recently identified glucose-regulated protein (GRP) 78 antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert–Eaton myasthenic syndrome, and GRP78 antibodies induced by cross-reactivity with tumors can disrupt the BBB and penetrate anti-P/Q type voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies into the cerebellum, thus leading to cerebellar ataxia in this disease.

Key words: autoimmune cerebellar ataxia, blood-brain barrier, paraneoplastic cerebellar degeneration, GRP78 antibodies

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:148-156
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001932