

<Hot Topics 3>

自己抗体と神経疾患 —病態に関わる抗体の最近の動向—

田中 恵子

(臨床神経 2010;50:813-815)

Key words : 抗アクアポリン4抗体, 視神経脊髄炎, 抗NMDA受容体抗体, 脳症, 病態モデル

神経疾患には、自己抗体と関連する様々な疾患・病態が知られている。一部は全身性自己免疫病の部分症状として生じる。たとえば、全身性エリテマトーデス(SLE)では、広く全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体を生じ、抗体が補体の活性化をとまって組織に沈着するなどにより神経組織も傷害を受ける。一方、神経組織を標的とする臓器特異的自己免疫病のうち、とくに自己抗体が介在する免疫性神経疾患としては、抗アセチルコリン受容体抗体が関与する重症筋無力症、抗ガングリオシド抗体が関与するギランバレー症候群などの炎症性末梢神経疾患、抗電位依存性カルシウムチャンネル抗体が関与する Lambert-Eaton 筋無力症候群、抗 Yo 抗体が検出される傍腫瘍性小脳変性症、抗 Hu 抗体が検出される傍腫瘍性感覚性運動失調型ニューロパチーや辺縁系脳炎、抗アクアポリン4抗体が関与する視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO)、抗 NMDA 受容体抗体が検出される非ヘルペス性辺縁系脳炎などの認知度が高い。

これらの抗体の多くは、疾患の特異的診断マーカーとして有用なものであり、また、一部の抗体は神経症状の発症に直接関与することが明らかになっている。

一方、自己抗体が生じる原因には様々な状況がある。健康人でも自己の組織に反応しうる抗体や自己反応性 T 細胞を保有していることが知られている。通常、これらの抗体の力価は低く、T 細胞は巧妙な機序により、免疫寛容の状態にあるが、何らかの原因で寛容が破綻することにより自己免疫疾患が発症する。一般に中枢神経組織は、血液脳関門により末梢リンパ系から隔絶されていると考えられており、何らかの原因により血液脳関門が破綻、あるいはウイルスや薬物などで B 細胞が活性化される、あるいは微生物感染や未分化腫瘍で誘導された分子相同性抗原が免疫系を賦活する、などの状況が生じたばあいに自己免疫病が発症すると考えられている。

免疫組織化学、ウェスタンブロットなどの従来の手法で検出される抗体は、細胞内に存在量の多い蛋白に対してのものが多く、

最近、検出技術の進歩により、様々な疾患で、細胞膜に微量存在する受容体やチャンネル蛋白に対する新たな自己抗体が相次いで報告されている。

今回はこの中から、最近明らかになった自己抗体である抗アクアポリン4抗体(抗 AQP4 抗体)が関与する NMO¹⁾²⁾と抗 NMDA 受容体抗体が関与する脳炎・脳症を取り上げる³⁾。抗アクアポリン4抗体と抗 NMDA 受容体抗体は細胞表面に発現する抗原蛋白を認識するため、流血中の抗体が結合しやすい条件にあると考えられる。このばあい、抗原の多くは細胞膜に存在して、機能分子を細胞外に表出するばあいが多くことから、チャンネル機能を競合的に阻害したり、受容体蛋白を補体介在性に破壊してその代謝回転に影響をおよぼし、細胞機能を障害するなどの可能性が考えられる。実際、このような抗体を保有する疾患では、早期に抗体を除去し、抗体産生抑制療法をおこなうことで、迅速な症状改善をもたらすばあいが多くことが知られている。

抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎、NMO は高度の視神経・脊髄病変を生じ、再発頻度が高い機能予後不良の疾患で、従来多発性硬化症の一種型とされてきた視神経脊髄型多発性硬化症の多くがこの NMO に属することが明らかになった。これは、2004 年から 2005 年にかけて米国 Mayo Clinic で発見された AQP4 を認識する NMO-IgG 抗体により、NMO の特異的診断マーカーとしてもちいられるようになったことで、本邦の視神経脊髄型多発性硬化症の多くにこの抗体が検出されたことによる¹⁾。

これまでわれわれが抗体診断をおこなった本邦 500 例以上におよぶ抗 AQP4 抗体陽性例の臨床疫学的特徴は、1) 平均発症年齢が 43 歳と比較的高齢である、2) 女性の比率がきわめて高く 90% におよぶ、3) 病初期に再発が多く身体機能障害度が高い、4) 視神経障害が高度で失明にいたる例が多い、5) 脳幹病変で初発し、難治性吃逆や呼吸障害を生じるばあいがある、6) MRI で頸髄から胸髄に 3 椎体長以上にわたり、中心灰白質から周辺に広がる病巣がみとめられ、急性期には腫脹していることが多く、長い経過で萎縮性となる、7) 急性期の髄液で細胞増多があり、oligoclonal band の出現頻度は低い、8) 他の自己免疫疾患で陽性になることが多い各種自己抗体が出現しやすく、時に慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群を合併する、などの特徴が抽出された。このうち剖検がえられた 2 例では、大脳・脊髄に多数の脱髄病巣をみとめるとともに、軸索変性、

白質・灰白質での組織壊死をとまなう空洞形成もみられ、小血管壁は肥厚し、ヒアリン化をみとめた。新鮮な脱髄病巣では血管周囲にIgGや活性化補体の沈着がみられ、免疫組織染色でAQP4が広汎に脱落しているなど、多発性硬化症とはことなる特徴的な病変がみられた⁴⁾。

NMOで標的となるAQP4は、中枢神経系で発現が多い水チャンネル蛋白で、アストロサイトのend feetで細胞表面に発現する。AQP4抗体の病因的意義を支持する知見として、抗体陽性者が共通の臨床疫学的特徴を有すること、抗体価と疾患活動性が関連すること、抗体を取り除く治療が有効であること、脊髄の早期病変でAQP4が広汎に消失していること、AQP4の発現が多い部位と病変好発部位が一致すること、AQP4発現細胞に抗体と補体を反応させると細胞が傷害されること、などが示されていた。最近になり、抗体の直接的な関与を証明する論文が本邦・欧米のグループから相次いで発表された。

ラットをmyelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)で免疫、あるいはMOG感作リンパ球をもちいて実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)を誘導し、ラットの腹腔内にNMO患者血漿あるいは血清から抽出したIgGを投与すると、ラットの中枢神経組織にNMOと同様の病理変化が生じること^{5)~7)}、また、マウスの脳内に直接NMO患者のIgG分画と補体供給源である新鮮血漿を直接投与しても、NMOと同様の組織変化が生じることが証明され⁸⁾、少なくとも、NMO-IgG存在下で補体活性化が生じるとNMO病変が再現されることが示された。

細胞表面抗原に対する抗体を生じる疾患でもう一つ、最近注目されている疾患に、抗NMDA受容体抗体を有する非ヘルペス性辺縁系脳炎がある。

以前から本邦では、若年女性に生じる脳炎で、精神症状が始まり、経過中、けいれん重積や呼吸不全などを呈し、重篤な状態に陥るものの、長期予後の良好な一群の存在が知られていた。2007年にDalmauらが同様の臨床像を呈し、卵巣奇形腫を合併した症例で、グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体に対する自己抗体が検出されることを報告し、急速に同様の症例が集積して、一疾患単位と認知されるようになった³⁾。

この疾患は本邦にも多いと考えられることから、筆者らも、抗NMDA受容体抗体の検出系を確立した。すなわち、NMDA受容体のNR1およびNR2サブユニットを共発現させた培養細胞を抗原とし、患者血清・髄液検体を反応させる、いわゆるcell-based assayといわれる方法で検出したNMDA受容体抗体を有する例は、若い女性がほとんどで、70~80%が精神症状、てんかん、不随意運動、中枢性低換気、自律神経症状を呈し、55%で何らかの頭部MRI異常所見を呈し、59%に奇形腫をみとめることが確認できた。本症では、早期の血漿交換療法と腫瘍摘出により、すみやかな症状改善がえられることが明らかになった。

NMDA受容体は、グリシンに結合するNR1サブユニット、グルタミン酸に結合するNR2サブユニットが重合して形成

される陽イオンチャンネルであり、シナプスでのシグナル伝達や可塑性にかかわることが知られている。NMDA受容体の活動性亢進はneurotoxicとなり痙攣や記憶力障害などの症候に関与することが考えられる。

辺縁系脳炎を生じる例では、その他、同じグルタミン酸受容体であるAMPA型や、抑制性の神経伝達物質であるGABAの受容体に対する抗体陽性例も報告されている。また、同様の症候を呈し、電位依存性カリウムチャンネル(VGKC)に対する抗体を生じる例も知られ、それぞれに特徴的な症候が存在する。最近、これまでVGKC抗体陽性とされた群から、その認識する抗原分子が病型によりことなることが明らかになってきた。すなわち、カリウムチャンネルそのものを認識するもの自体は少数に過ぎず、辺縁系脳炎を呈する群では、てんかん関連蛋白であるmetalloproteinase domain-containing protein (ADAM22/ADAM23)に結合する分泌タンパク質Leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI-1)を認識することが明らかになった⁹⁾。一方で、neuromyotoniaなどの末梢組織での病態を発現する群では、contactin-2 associated protein (Caspr2)といわれることなる蛋白に結合することがわかってきている¹⁰⁾。

抗NMDA受容体抗体陽性辺縁系脳炎では、神経組織に反応する抗体が神経症状の発現に一義的な意義を担っていると考えられる疾患であり、血漿交換療法や抗体産生抑制療法が神経症状の改善に繋がる。海馬培養細胞に患者由来の抗体を反応させると、NMDA受容体の数が減少することが示されている³⁾。筆者らも、マウスの海馬スライス標本をもちいて、患者検体がNMDA受容体機能を特異的に阻害することを示し、本症の記憶力障害や精神症状の発現に関与している可能性を証明した。

以上のように、細胞膜表面に発現する抗原が標的となる疾患群では、自己抗体が病態に直接的に関与し、抗体を取り除く治療で症状の改善がえられるばあいが多く、細胞内抗原に対する抗体を有する疾患群とは、症候や経過、治療の反応性がことなるばあいが多くことが明らかになった。

今後も、新たな抗体の発見にとまない、これまで原因不明であった疾患が病態に応じて分類され、また神経系で病態に関わる新たな分子が明らかにされていくものと思われ、目が離せない分野となってきている。

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 4) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Clinical

- course and pathological characterization of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
- 5) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Neuromyelitis optica: Passive transfer to rat by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386:623-627.
 - 6) Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009;66:617-629.
 - 7) Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: Pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009;66:630-643.
 - 8) Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010;133:349-361.
 - 9) Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
 - 10) Vincent A, Irani S. Caspr2 Antibodies in Patients with Thymomas. *J Thorac Oncol* 2010;5:S277-S280.

Abstract

Antibody-related neuroimmunological disorders: Update on the diagnosis and treatment

Keiko Tanaka, M.D.

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Varieties of autoantibodies are known to relate to autoimmune neurological disorders as the diagnostic and therapeutic markers. Some of them affected directly to the pathomechanisms of neurological diseases. Recently several autoantibodies with such roles have been reported showing the common characters as recognizing cell surface antigens. Among them, anti-aquaporin 4 antibody (AQP4-Ab) in neuromyelitis optica (NMO) and anti-NMDA receptor antibody (NMDAR-Ab) in non-herpetic limbic encephalitis are drawn considerable attention. The features of NMO with AQP4-Ab are as higher age at onset, extreme women preponderance, severe optic neuritis and myelitis with longitudinal extended spinal cord lesions. AQP4-Ab binds to the astrocytic endfeet extended toward cerebrospinal fluid space or vessel wall, related to the common lesions of NMO, and passive transfer of the antibody with complements to rodents showed NMO pathology.

The NMDAR-Ab related encephalitis is seen in young women having ovary teratoma showing memory and consciousness disturbances, agitation, epilepsy, respiratory failure, autonomic disorders and involuntary movements. We showed this antibody really affects to NMDAR specific signal transduction using rodent hippocampal slices with suppression of long-term potentiation induction.

The discovery of newly characterized autoantibodies with relation to certain neurological diseases will be expected to expand in the future.

(*Clin Neurol* 2010;50:813-815)

Key words: anti-aquaporin4 antibody, neuromyelitis optica, anti-NMDA receptor antibody, encephalopathy, disease model