



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自己免疫性小脳失調症における臨床像の検討研究と抗神経抗体測定に関する研究 [全文の要約]
Author(s)	工藤, 彰彦
Description	配架番号 : 2894 この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16402号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95860
Type	doctoral thesis
File Information	KUDO_Akihiko_summary.pdf



学 位 論 文 (要 約)

自己免疫性小脳失調症における臨床像の検討研究と

抗神経抗体測定に関する研究

(Studies on the clinical features and methods for detecting
neural antibodies in autoimmune cerebellar ataxia)

2 0 2 5 年 3 月

北 海 道 大 学

工 藤 彰 彦

学 位 論 文 (要 約)

自己免疫性小脳失調症における臨床像の検討研究と

抗神経抗体測定に関する研究

(Studies on the clinical features and methods for detecting
neural antibodies in autoimmune cerebellar ataxia)

2 0 2 5 年 3 月

北 海 道 大 学

工 藤 彰 彦

【背景と目的】小脳性運動失調症は多様な原因を背景に小脳症状を発症する症候群の総称である。遺伝性脊髄小脳変性症と多系統萎縮症（multiple system atrophy: MSA）を含む孤発性脊髄小脳変性症に代表される神経変性疾患が多数を占めるが、免疫治療が有効である自己免疫性小脳失調症（autoimmune cerebellar ataxia: ACA）が重要な鑑別疾患である。しかし ACA は疾患頻度や臨床像が十分に解明されていない。本研究では小脳性運動失調症における ACA の割合と臨床像、臨床的特徴を検討した。さらに、近年抗神経抗体の同定によって ACA と自己免疫性脳炎（autoimmune encephalitis: AE）では自己抗体の測定が重要となっている。現在まで ACA では 30 種類以上の抗神経抗体が報告されているが、抗神経抗体毎の臨床像は十分に明らかになっていない。北海道大学神経内科では 2014 年に seizure-related 6 homolog like 2（Sez6l2）抗体を ACA 患者から同定した。その後、われわれは cell-based assay（CBA）による Sez6l2 抗体の測定系を立ち上げ、国内の他施設からの測定依頼を受け付け、多数例での継続していた。本研究では複数の Sez6l2 抗体陽性例の臨床像を検討した。抗神経抗体の測定手法は cell-based assay（CBA）がゴールドスタンダードであるが、全ての抗神経抗体を CBA で測定することはコストが大きく、特定の抗神経抗体をスクリーニングして測定する事が重要となる。我々は新規自己抗体測定系として、免疫沈降法と質量分析法に注目し、既知の抗神経抗体に対する抗原を同定する免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法を開発した。本研究では Sez6l2 抗体陽性例と、AE に関連する重要な抗神経抗体である leucine-rich glioma-inactivated 1（LGI1）抗体陽性例で免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法を検討した。

【対象と方法】北海道大学病院脳神経内科に 2002 年 4 月から 2022 年 3 月の間に入院した小脳性運動失調症を対象とした。ACA は確立した診断基準がないため、診断当時の臨床診断に依存したが、特に小脳性運動失調が主症状であることと、悪性腫瘍の合併、免疫治療による改善、他疾患の十分な除外を確認した。発症年齢、発症から入院までの期間、悪性腫瘍の合併、脳 MRI 所見、髄液検査所見などの臨床・検査項目を ACA 群と MSA 群で統計解析を行い比較した。さらに抗神経抗体の研究として、北海道大学脳神経内科で検体を保管している原因不明の小脳性運動失調症患者合計 245 例、コントロールとなる神経変性疾患患者 78 例で Sez6l2 抗体の測定を CBA で行い、Sez6l2 抗体陽性例の臨床像を検討した。さらに抗神経抗体陽性例を検討するため、AE を追加で検討した。まず、北海道大学病院脳神経内科に 2002 年 4 月から 2023 年 3 月の間に入院した患者から AE の診断基準（Graus 基準）を probable または definite を満たす AE 患者を抽出した。臨床情報に加えて、-80℃で保存していた利用可能な髄液を使用して追加の tissue-based assay（TBA）を施行し抗神経抗体の検討を行い、AE の臨床像を検討した。これらの研究で得られた Sez6l2 抗体陽性例の血清、LGI1 抗体陽性例の血清と髄液にそれぞれコントロール群を用意し、免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法を行い、結果として得られる抗原の peptide spectrum match（PSM）の値を検討した。

【結果】対象期間の小脳性運動失調症患者は 243 例で、ACA 患者は 13 例で、ACA は小脳性運動失調症の 5.3%を占めた。神経変性疾患患者が 177 例（72.8%）と最多を占め、特

にそのうち MSA 患者が 93 例 (38.3%) と最多だった。ACA 患者 13 例のうち悪性腫瘍が合併した患者は 5 例、悪性腫瘍が非合併の患者が 8 例だった。ACA 群の発症平均年齢は 61.2 歳で、男女比は 5:8 だった。ACA 群で抗神経抗体を認めた例は 2 例 (P/Q 型 VGCC 抗体、Sez6l2 抗体) だった。ACA 群と MSA 群の比較では、ACA 群は髄液細胞数増多と悪性腫瘍の合併が有意に多く、発症から入院までの期間が有意に短かった。一方、MSA 群では脳 MRI での小脳萎縮と橋十字徴候を有意に多く認めた。原因不明の小脳性運動失調症のコホートから Sez6l2 抗体陽性例は合計 7 例 (2.9%) で陽性だった。その臨床像としては、悪性腫瘍の合併は 0 例で、小脳外症状を 5 例 (28.6%) で伴い、特に精神症状が 3 例 (42.9%)、認知機能障害が 2 例 (28.6%) で認められた。免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法では Sez6l2 は Sez6l2 抗体陽性群で特異的に同定され、コントロール群では同定されなかった。Graus 基準で probable または definite を満たした AE で抗神経抗体の検討を行った 40 例のうち、抗神経抗体が陽性の例は 22 例 (55.0%) であり、NMDAR 抗体 (6 例、15.0%)、LGI1 抗体 (5 例、12.5%) の順に多かった。5 例の LGI1 抗体陽性例の血清と髄液を使用した髄液を使用した免疫沈降産物から LGI1 が特異的に同定され、臨床像の重症度との比較では、免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法で得られる PSM の値が、重症例ほど高値である傾向を示した。

【考察】本研究では ACA での抗神経抗体陽性例は少なかったが、測定範囲が限定されていた。特に、未同定の抗神経抗体が多く、本邦での測定環境が整っていない過去の症例程、抗神経抗体の測定範囲は 臨床像を MSA と比較した場合、ACA は進行が早く、髄液細胞数増多を認める傾向にあるが、画像所見の変化が乏しかった。ACA の診断バイオマーカーとして抗神経抗体は有用だが、それぞれの抗神経抗体ごとの臨床像に関しては、抗神経抗体の測定環境を整えたうえで今後さらなる多数例での検討が必要である。その中で多数例を検討した Sez6l2 抗体陽性 ACA は、原因不明の小脳性運動失調症患者の中に少なからず存在することが明らかになった。特に亜急性の進行を呈する小脳性運動失調症で、精神症状や認知機能障害を伴う例では積極的に Sez6l2 抗体を測定するべきだと考えられる。免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法での Sez6l2 の特異的な同定は、ACA における抗神経抗体のスクリーニングとして有用である可能性を示したが、そのほかの抗神経抗体陽性例においても本手法は多数例で検討する必要がある。また、LGI1 抗体陽性例で、臨床像の重症度と相関して PSM の値が高い傾向を示しており、本手法は定量的なバイオマーカーとしても有用である可能性がある。

【結論】ACA が小脳性運動失調症に占める割合が約 5%であることを示した。ACA は稀な疾患であるが免疫治療による改善が期待される重要な疾患群である。その診断的バイオマーカーとして自己抗体は有用だが、実臨床での測定には大きな制約がある。今後本邦で自己抗体の測定環境の整備と全国規模の検討が望まれる。また、Sez6l2 抗体陽性 ACA でのその臨床像を示した。また新しい測定系として免疫沈降-ショットガンプロテオミクス法が、スクリーニングや定量的なバイオマーカーとして有用である可能性があり、多数例での研究を継続する必要がある。