

Title	Identification and Evaluation of High-titer Anti-Sox Group B Antibody in Limbic Encephalitis
Sub Title	辺縁系脳炎患者血清中に存在する高力価抗Sox Group B抗体の同定と評価
Author	多田, 敬典
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.18-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0018

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Identification and Evaluation of High-titer Anti-Sox Group B Antibody in Limbic Encephalitis

(辺縁系脳炎患者血清中に存在する高力価抗Sox Group B抗体の同定と評価)

多田 敬典

内容の要旨

中枢神経系の自己免疫疾患と考えられている傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic disorder; PND) は悪性腫瘍患者において腫瘍細胞の直接の浸潤や転移によらず腫瘍の遠隔作用による神経症状を呈する疾患である。PND患者では血清や髄液中に腫瘍と神経細胞の両方に結合する自己抗体の存在が認められており、その標的抗原は神経細胞において重要な機能を担う神経特異的タンパク質であることが明らかとなり、注目を集めている。

本研究では、新規のPND標的抗原を同定することを目的とし、悪性腫瘍が疑われ、神経症状を呈する患者の血清を集め、生化学的および免疫組織学的手法を用いて新規PND自己抗体の検出、評価を行った。その結果、肺癌が疑われる辺縁系脳炎患者血清中に存在する高力価の自己抗体を同定した。この自己抗体はマウス脳タンパク質抽出液に特異的に反応し、胎生期のマウス脳タンパク質に強く反応した。成体脳においては、患者血清に反応するほとんどの細胞が側脳室、海馬歯状回に局在しており、成熟神経細胞マーカーであるNeuN陰性であった。これら細胞はBrdUを取り込んだ分裂中の細胞であり、また成体脳における神経細胞新生部位とされている脳室下帯および海馬歯状回顆粒層下部に存在することから神経幹・前駆細胞と考えられた。

次に自己抗体の標的分子の探索を試みた。患者血清中にはこれまでに報告されているPNDの自己抗体 (Hu, Nova, Cdr2) は全く存在していなかった。最近の報告で、神経障害を伴わない肺小細胞癌患者血清中にグループB Soxタンパク質 (Sox B) に対する抗体が同定されていること、さらに本研究で神経幹・前駆細胞が自己抗体の標的となっていることから発生段階の中枢神経に発現するSox Bが本患者の自己抗体の標的分子である可能性を考えた。ウェスタンブロット、免疫組織学的解析の結果、患者血清中には高力価の抗Sox B抗体が確認され、また抗体吸着実験により、抗Sox B抗体を取り除いた結果、観察されていた血清の免疫反応性が失われた。

本研究はSox Bタンパク質が新しいPNDの標的抗原分子候補であることを示した。また成熟神経細胞だけではなく成体脳に存在する神経幹・前駆細胞が自己抗体の標的とされる可能性を示唆した。Sox Bタンパク質を標的抗原とするPNDの新たな発症機序の解明につながると考えられ、臨床においても腫瘍の早期発見、治療に役立つものと期待される。

論文審査の要旨

中枢神経系の自己免疫疾患と考えられている傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic disorder, PND) の新たな標的抗原を同定する目的で、神経症状を呈する腫瘍の存在が疑われる患者の血清を用いた網羅的なスクリーニングを行った。今回得られた結果は発生段階での神経誘導や中枢神経系の領域化において重要な役割を果たす転写因子Sox Bタンパク質が新しいPNDの標的抗原である可能性を示唆し、さらに自己免疫の攻撃対象となる細胞が成熟した神経細胞だけではなく、成体脳における神経幹・前駆細胞も標的となりうることを明らかにした。今回の成果は、将来PNDの新たな発症機序の解明につながると考えられる。

審査ではまず、PNDにおいて抗体がどのように脳血液関門を通過するのか質問がなされた。いまだ不明とされているが、神経細胞がエンドサイトーシスによって細胞外にある大きな分子を細胞内に取り込み得ること、また実際PND患者血清に含まれるIgGをマウス脳内に投与すると小脳プルキンエ細胞の細胞質内にIgGが検出されるという報告もされていることを紹介し、自己抗体が細胞内に侵入して標的抗原に結合することは不可能ではないと回答された。続いて動物に患者自己抗体を投与することにより動物でPND様の症状が観察されるか質問がなされた。現在まで抗神経抗体や標的抗原の動物への投与など様々な試みがなされてきたが、いまだ成功した例はないと回答された。またPNDの治療法として血漿交換療法による改善が見られるかという質問には、抗神経抗体除去の目的で血漿交換療法が施行されており、有効例の報告もあると回答された。さらに神経症状の検出が、腫瘍の早期発見に役立つかと質問がなされたが、神経症状は腫瘍の発見より以前に出現することが多く、患者血清にみられる抗神経抗体は腫瘍の早期発見のマーカーとしても有用であり、肺小細胞癌患者の17%が抗神経抗体の一つ抗Hu抗体をもつと回答された。

次に患者血清が本当にSox Bを特異的に標的としているのか質問がなされた。抗体吸着実験によりSox Bだけを患者血清中から選択的に除去した結果、Sox Bに対する免疫応答性が失われたことから本患者血清中に存在する自己抗体は抗Sox B抗体のみであることが示唆されると回答された。続いてPNDにおいて自己抗体の出現が神経症状を引き起こすと示唆する根拠についての質問がなされた。自己抗体がPND発症の直接の原因であるかどうかはいまだ定かでないが、PND患者における抗神経抗体は、神経症状の悪化とある程度の相関関係をもって高くなることが報告されていると回答された。

最後にPND患者血清を用いた免疫染色において大脳皮質内で陽性となっている細胞の性質が不明のため、様々なマーカーを用いた詳細な検討が必要であると指摘がなされた。また、神経幹・前駆細胞が選択的に標的とされていることに関し、腫瘍幹細胞という概念も考慮に入れて今後研究を進めていくと非常に興味深いと助言がなされた。

以上、本研究は今後さらに検討すべき点はあるものの、多くの抗Sox B抗体をもつ患者の症例を集めることおよび他標的抗原を同定し機能解析することが、PND発症機序の解明につながると期待され、さらには臨床医学、免疫学、腫瘍学、神経生物学にまたがる非常に有意義な研究であると高く評価された。

論文審査担当者 主査 生理学 岡野 栄之
解剖学 仲嶋 一範 生理学 柚崎 通介
外科学 河瀬 斌
学力確認担当者：
審査委員長：仲嶋 一範

試問日：平成19年1月11日