

特別講演

Pathophysiological studies on cerebellar
diseases ; Autoimmune ataxia
and Cerebellar reserve

三 苫 博
Hiroshi MITOMA

東京医科大学医学教育学分野
Department of Medical Education, Tokyo Medical University

【要旨】 1960 年以降小脳研究は飛躍的に進歩してきた。現在は様々な手法を活用し、小脳の機能と病因・病態を明らかにすることが求められている。本稿では、生理学的な手法を中心に幾つかの方法を組み合わせて行ってきた我々の研究内容を概説する。

1) anti-GAD 抗体を合併する小脳失調症 (anti-GAD ataxia) において、抗 GAD 抗体は、epitope 特異的に小脳の GABA の放出を阻害し、小脳機能を機能的に障害する。また、機能障害の時期から、過剰興奮による細胞死の時期へと進展する。

2) 病因による機能障害と神経死に対して、小脳は代償と修復の能力を備えている。この能力は cerebellar reserve と定義され、これが保たれている時期に、その病因を取り除き、進行を阻止することが出来れば、小脳症状の改善が期待される。

今後は、cerebellar reserve を促進して、機能障害期にその代償と修復を図る方法論の確立も期待される。

はじめに

小脳研究は、1960 年代に解剖学、電気生理学の大きな飛躍があり、Eccles, Ito, Szentagothai による *The Cerebellum as a Neuronal machine* という有名な著書が出版された。その後、数理理論を取り入れて学習の機構が探求され、また、分子生物学の進歩により、これらの生理機構の分子レベルでの理解と、さらに、遺伝性小脳失調症の原因遺伝子が明らかとなった。現在は、複数の方法論をいかに有効に活用するかが問われているともいえる。

本稿では、我々のグループが行ってきた 1) anti-

GAD ataxia の病態の研究、2) cerebellar reserve という治療の枠組みの理論の提唱という 2 つの例を示す。これにより、複数の方法論を活用することで、新たな病態が明らかとなり、治療戦略の進歩につながる可能性を検討したい。

Anti-GAD ataxia

GAD (glutamic acid decarboxylase) 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 を合成する酵素である。GAD65 と GAD67 の 2 種類が存在し、抗 GAD 抗体は GAD65 を認識する。抗 GAD 抗体は、糖尿病 I 型や polyendocrine

令和元年 11 月 16 日受付 第 184 回東京医科大学医学会総会

キーワード：抗 GAD65 抗体関連小脳失調症、cerebellar reserve

(別冊請求先：〒 162-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学医学教育学分野)

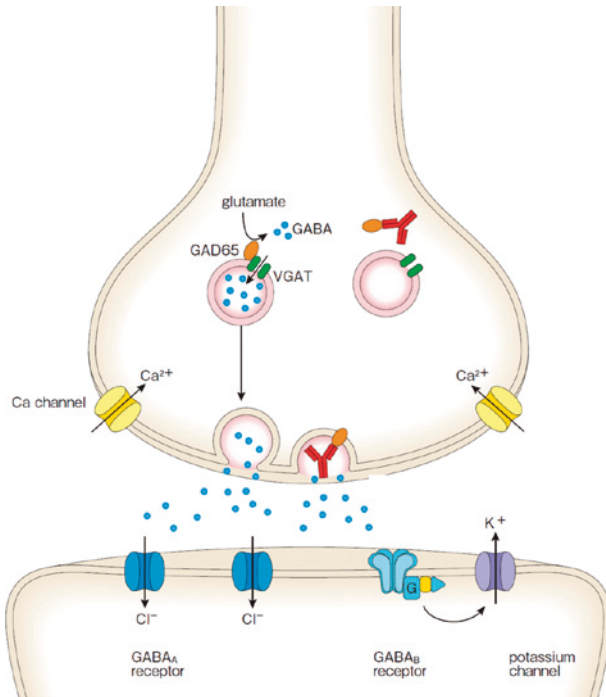


図1 抗GAD抗体の病態

autoimmunityなどの内分泌代謝疾患、stiff-person 症候群、難治性てんかんや小脳失調症などの神経疾患でも認められる。

抗GAD抗体についても、原因説と結果説の論争が続いていた。当初、抗GAD抗体は原因として作用するとは考えられていなかった。それは、1) 抗GAD抗体が出現する1型糖尿病は、細胞性免疫を介した機序で発症するものであり、抗体は診断のマーカーであること、2) 様々な神経疾患や1型糖尿病に合併し特異性がないこと、3) 抗原であるGAD65は細胞質の中に存在する蛋白であり、抗体が作用できないと考えられていたこと、という3つの点が根拠となっていた。しかし、この20年の研究の進歩により、抗GAD抗体原因として作用していることについてコンセンサスが得られている(図1)¹⁻³⁾。さらに、興味深い点は、機能障害の時期から細胞死の時期へと病期が切り替わる点である¹⁻³⁾。現在では、抗GAD抗体が合併する小脳失調症はanti-GAD ataxiaという疾患単位として扱われている。

1. pathogenic な作用

患者髄液のIgG成分は、スライス標本において小脳抑制性ニューロンとプルキンエ細胞の間のシナプス伝達を阻害した。髄液のIgG成分はプルキンエ細胞に投射する抑制性ニューロンの終末部に結合

していたことから、シナプス前性の機序で阻害している可能性が予想され、これは電気生理学的な手法でも確認されている。一方、患者髄液のIgG成分をラット小脳核内に注入すると、小脳が関与する大脳皮質への調整作用や歩行の障害が起きることから、passive transferにより症状が再現されることも確認された。

患者髄液中の抗GAD抗体をrecombinantのGAD65で吸収すると、これらの作用は消失し、また、GAD65のノックアウトマウス(GAD67により代償的にシナプス伝達が行われている)でも患者髄液中のIgG成分による作用は消失した。この結果は、抗GAD抗体とGAD65の作用そのもので、pathogenicな作用が起きることを明確に示している。

2. epitope 特異的な作用

なぜ、同じ抗GAD65抗体が認められるのにもかかわらず、stiff-person 症候群・小脳失調症と1型糖尿病では神経症状の有無という差、あるいは神経症状の質の差があるのでしょうか？これは、抗体のGAD65分子の認識部位(epitope)が異なるためであると考えられている。神経症状を発症する抗体はGAD分子のC terminal側を認識し、糖尿病で認められる抗体はGAD65分子のmiddle portionを認識する。さらに、stiff person 症候群と小脳失調症においても、その認識部位には差があり、前者は主にGAD65の酵素活性を阻害するが、後者においては主にGABAの放出を抑制する。つまり、抗GAD65抗体はpolyclonalであり、これらのサブタイプの抗体の割合によって、臨床症状が決定されと考えられる。低力価の抗GAD65抗体が陽性の失調症の髄液は、小脳シナプス抑制作用は示さない。これも、抗GAD65抗体のepitopeの差を反映していると考えられる。

3. accessibility の証明

抗GAD65抗体は細胞内に活動依存的に取り込まれることも確認されている)。つまり、抗GAD65抗体は、小胞が開いてGABAを放出する時に小胞内に取り込まれる。開口時には小胞の外側に重合していたGAD65は放出時には、何らかの機序で小胞内に顔を出すと考えられており、この時に抗GAD65抗体とGAD65が結合する可能性が示唆されている。

4. 機能障害から細胞死へ

Anti-GAD ataxiaは、機能障害の時期と細胞死の

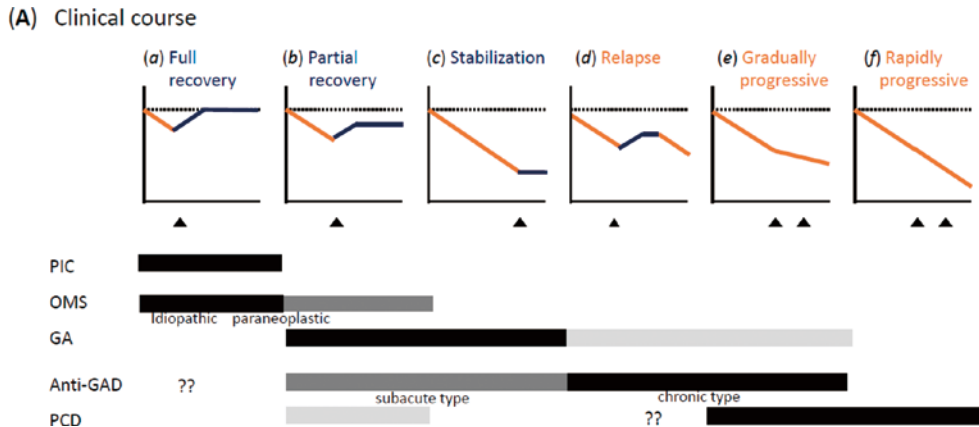


図2 免疫性小脳失調症の経過。PIC：感染後小脳炎、OMS：opsoclonus myoclonus 症候群、GA：グルテン失調症、Anti-GAD：抗 GAD65 関連小脳失調症 PCD：傍腫瘍性小脳変性症

時期の2つの病期が存在する。すなわち、初期においては GABA の放出抑制から小脳の制御機能の機能障害が生じる、しかし、GABA は spill over して近傍の興奮性シナプスでの glutamate の放出を抑制しているため、この機能が失われると、相対的に glutamate が GABA に比べ顕著に過剰となり、最終的にはプルキンエ細胞の excitotoxicity による細胞死が引き起こされる。

Cerebellar reserve

1. その概念

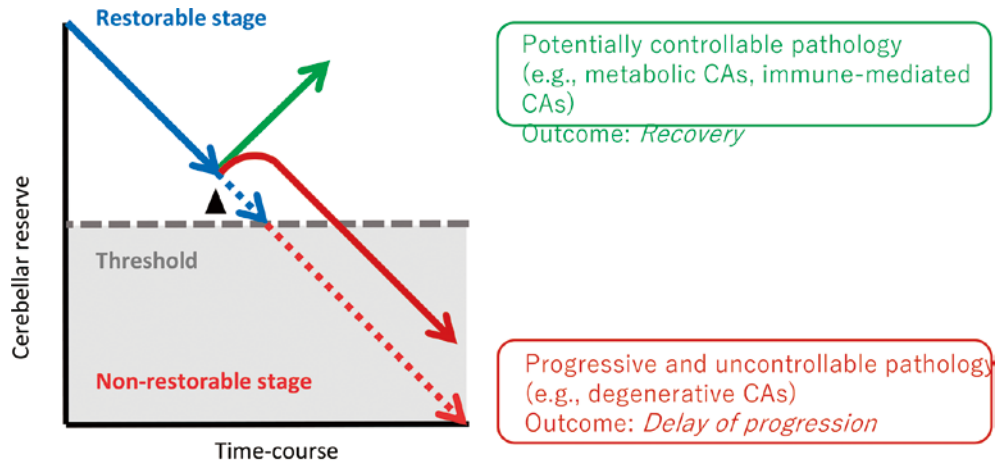
Cerebellar reserve (小脳予備能) は、「小脳の障害に対する代償と修復の能力」と定義される⁴⁾⁵⁾。Reserve という概念は、もともと認知症で用いられてきた概念であり、brain reserve と functional reserve という二つに分類される。いずれも、アルツハイマー病などでの細胞死への抵抗性を示し、前者は神経細胞やシナプスの数を重視し、後者は残存脳機能の統合性を重視するものである。Cerebellar reserve という概念では、疾患抵抗性に加えて、失われた機能の修復能力も同時に強調している点が特徴である⁵⁾。

もともと、小脳は修復能力が高い部位として有名である。日常診療でも梗塞、出血により顕著な小脳失調を示す場合でも、改善することは稀ではない。この回復性は、Holmes の 1917 年の古典的論文でも明確に記載されている。このように、障害を免れた残存脳部位が失われた機能の代償を行う場合を structural cerebellar reserve という⁵⁾。これに対して、変性疾患や免疫性疾患のようにびまん性の病変の場合にも代償と回復は観察され、これを functional cerebellar reserve という⁵⁾。例えば、変性疾患でもリ

ハビリテーションは有効で、その進行を遅延させ、また、小脳失調症状の改善が経験されることがある⁵⁾。しかし、改善が起きるか否かの閾値が存在し、これは、免疫性小脳失調症で明確に観察される。図2は免疫性小脳失調症の免疫療法に対する治療経過を示した図である⁵⁾。a から c は免疫療法に対する効果があるもので、a は完全に回復するもの、b は回復するが完全には回復しないもの、c は原疾患の進行は止まるが不変のものを示す。一方、d から f は免疫療法の効果がないもので、d は再燃、e は緩徐進行性、f は急速進行性であることを示す。疾患によって経過は異なり、感染後小脳失調症やグルテン失調症は a-c の群に属し、傍腫瘍小脳変性症は d-f の群に属する。この違いは、原因と案る免疫応答の免疫療法に対する応答性を反映したものである。重要な点は a-c の群での回復力に差があることで、小脳障害の程度が軽く functional cerebellar reserve が残存している場合は、回復が期待され (a と b)、障害の程度が強くなり、functional cerebellar reserve が失われた場合は、原疾患の進行は止まるものの、改善効果は見られず小脳失調は不変である。Anti-GAD ataxia で観察されたように、機能障害から細胞死への移行が、cerebellar reserve の喪失の一つの原因と考えられている⁵⁾。

2. cerebellar reserve の証明

免疫性小脳失調症の初期の状態では cerebellar reserve が実際に維持されていることは、生理学的な手法で証明されている¹⁾⁵⁾。被検者に 2 の字様に動く指標を追跡する課題を与え、その動作中の前腕の筋活動と軌跡を記録する。この課題中の位置、速度、加速度という kinematic の総和は、筋活動の総



▲ Therapeutic intervention

- 1 Cause-cure treatment aimed at stopping the progression of the disease
- 2 Neuromodulation therapies aimed at potentiation of cerebellar reserve

図3 cerebellar reserve に基づいた治療戦略

和と等しいという運動方程式を求めることが可能である。これにより、速度成分 B と位置成分 K の比である B/K 比を求め、運動制御様式を推定することが出来る。正常対象者では、指標の位置と速度情報を手掛かりにして制御する予測制御が行われ、B/K 比は約 0.8 であるが、比が小さい場合は位置情報のみで調整するフィードバック制御が行われていることを示す。

免疫性小脳失調症と変性疾患ともに、同じように失調症状を来したが、その運動制御様式は全く異なっていた。免疫性小脳失調症では正常対照者と同じ B/K 比を示したが、変性疾患では B/K 比は低下しており、免疫性小脳失調症では予測制御という小脳固有の機能が保たれていたが (cerebellar reserve の維持)、変性疾患では予測制御ではなくフィードバック制御に頼っており、小脳固有の機能は喪失していた (cerebellar reserve の喪失)。

3. 治療戦略へ

図2のような経過は免疫性小脳失調症だけではなく、他の病因、血管障害、代謝性疾患、変性疾患でも共通して起きると考えられる。したがって、cerebellar reserve を想定した治療戦略を考えることが重要である。次の2点に分けて治療に臨むことが推奨されている (図3)⁵⁾。

1) 病因別の治療 (therapies based on etiologies) : 病因に応じた治療を cerebellar reserve が保たれている時期に、なるべく早期に行う

2) 神経機能を改善させる治療 (neuromodulation therapies) : cerebellar reserve が保たれている時期は、リハビリテーションを併用することで、改善効果が期待される。非侵襲的小脳刺激法なども併用してその改善を図る。

このように、cerebellar reserve は治療方針の枠組みを明確にする生理学的な概念であるといえよう。

終わりに

小脳は、大脳や脊髄の広汎な部位から入力を受け豊富な、冗長な情報を基に計算を行う仕組みが備わっている。一方で、様々な種類のシナプス可塑性が存在する。以上の仕組みが cerebellar reserve の基盤と考えられている。anti-GAD ataxia で見られたような機能障害期から細胞死期という変換は多くの疾患で起きていることと予想される。従って今後は、この機能障害期に、cerebellar reserve を増強して治療に活用する手法の確立が期待される。

文 献

- 1) Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N: Consensus Paper: Neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. Cerebellum 2016; 15: 2313-32.
- 2) Manto M, Honnorat J, Hampe CS, Guerra-Narbona

- R, López-Ramos JC, Delgado-García JM, Saitow F, Suzuki H, Yanagawa Y, Mizusawa H, Mitoma H : Disease-specific monoclonal antibodies targeting glutamate decarboxylase impair GABAergic neurotransmission. *Front Behav Neurosci* **9** : 78, 2015
- 3) Mitoma H, Manto M, Hampe CS : Pathogenic roles of glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies in cerebellar ataxias. *J Immunol Res* 2017 : 2913297, 2017
- 4) Mitoma H, Manto M : The physiological basis for therapies of cerebellar ataxias. *Ther Adv Neurol Disord* **9** : 396-413, 2016
- 5) Mitoma H, Buffo A, Gelfo F, Guell X, Fucà E, Kakei S, Lee J, Manto M, Petrosini L, Shaikh AG, Schmammann JD : Consensus paper. Cerebellar reserve : from cerebellar physiology to cerebellar disorders. *Cerebellum* **26** ; doi : 10.1007/s12311-019-01091-9, 2019

Pathophysiological studies on cerebellar diseases ; Autoimmune ataxia and Cerebellar reserve

Hiroshi MITOMA

Department of Medical Education, Tokyo Medical University

Abstract

Here we review our series of physiological studies on cerebellar pathomechanisms.

1 Anti-GAD antibody (Ab) is associated with cerebellar ataxias. Our studies have shown that anti-GAD Ab elicits pathogenic actions *in slice* and *in vivo* preparations with epitope dependence. This action was elicited by the association of anti-GAD Ab with GAD65, suggesting a functional role of anti-GAD Ab in development of cerebellar ataxias. The functional disorder is followed by excitotoxicity-induced cell death.

2 Cerebellar reserve is defined as capacities of compensation and restoration to pathologies. During a period when cerebella reserve is preserved, therapies that stop the disease progression should be introduced.

These results suggest a possibility to potentiate cerebellar reserve to repair lost cerebellar functions.

〈Key words〉 : 抗 GAD65 抗体関連小脳失調症、cerebellar reserve
