



わが国で初めて KLHL11 抗体測定系の確立に成功

～原因不明の小脳性運動失調症の診断と治療への貢献に期待～

ポイント

- ・わが国で初めて KLHL11 抗体（自己免疫性小脳失調症関連抗体）測定法の確立に成功。
- ・原因不明の小脳性運動失調症の中に KLHL11 抗体陽性自己免疫性小脳失調症の存在を確認。
- ・KLHL11 抗体測定系の確立により自己免疫性小脳失調症の鑑別診断と治療法選択に貢献。

概要

北海道大学大学院医学院博士課程の藤井信太郎医師及び工藤彰彦医師、同大学院医学研究院の矢口裕章准教授及び矢部一郎教授らの研究グループは、近畿大学医学部内科学教室（脳神経内科部門）の山岸裕子非常勤教員及び永井義隆主任教授、福井県立大学の米田 誠教授、新潟大学の田中恵子非常勤講師、岐阜大学の木村暁夫准教授との共同研究において、2019 年に北米で同定され近年注目されている、自己免疫性小脳失調症^{*1}に関連する自己抗体の一つである KLHL11 抗体^{*2}（自己免疫性小脳失調症関連抗体）の測定系をわが国で初めて確立し、その陽性例がわが国でも原因不明の小脳性運動失調症^{*3}患者群のなかに複数例存在することを発見しました。

小脳性運動失調症は小脳の障害により、ふらつき・めまい・しゃべりにくさ・歩きにくさなどの運動失調症状を呈する疾患群の総称です。この小脳性運動失調症の患者数は全国で約 4 万人とされ、そのうち約 1 万人は原因が不明であるとされています。

この原因不明の小脳性運動失調症の一部には、自己免疫機序による小脳性運動失調症（自己免疫性小脳失調症）の存在が近年報告されており、免疫治療を行うことで治療できる可能性もあるため、適切な診断法の開発が強く望まれていました。主に海外では、自己免疫性小脳失調症の原因となる抗体が複数報告されており、疾患概念が確立しつつあります。KLHL11 抗体はそのような抗体の一つで、2022 年に欧州の脳神経内科医らが提案した診断基準案において KLHL11 抗体の測定が推奨されています。しかしわが国では測定を行う施設がなく、KLHL11 抗体陽性例の報告は 1 例のみでした。

研究グループは、わが国で初めて KLHL11 抗体測定系を確立し、自己免疫性小脳失調症疑いの 84 例中 2 例が KLHL11 抗体陽性自己免疫性小脳失調症であることを発見しました。また、KLHL11 抗体は精巣腫瘍と関連することも知られており、1 例において精巣の異常所見が確認されました。

本研究により、わが国でも KLHL11 抗体が測定可能になり、さらに KLHL11 抗体による神経疾患が稀ならず存在することが分かったことにより、亜急性の小脳性運動失調を呈するなどの自己免疫性小脳失調症が疑われる症例においては、積極的に KLHL11 抗体を測定することが推奨され、精巣疾患に対する治療も含め、早期からの治療が可能になることが期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 3 月 22 日（土）公開の Journal of Neurology 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

小脳性運動失調症は小脳の障害により、ふらつき・めまい・しゃべりにくさ・歩きにくさなどの運動失調症状を呈する疾患群の総称です。その患者数は全国で約4万人とされ、そのうち神経変性疾患や遺伝性疾患を原因とするものが約3万人存在するとされていますが、残りの約1万人は原因が不明とされています。近年、この原因不明の小脳性運動失調症の一部は、自己免疫性機序により発症する自己免疫性小脳失調症であることが報告されています（図1）。この自己免疫性小脳失調症は『治療可能な』小脳性運動失調症として注目されており、海外から診断マーカーもしくは病原性の説明が可能な抗体として、複数の抗体が報告されるに伴い、その疾患概念が確立しつつあります。

今回検討した KLHL11 抗体はその中の一つであり、2019 年に北米で初めて報告されて以来、世界の複数の国々から追加報告されてきた経緯があります。しかし、わが国では測定系が確立されていなかったこともあり、多数例での検討がされていませんでした。今回、研究グループはわが国において初めて測定系を確立することと、原因不明の小脳性運動失調症患者の多数例を対象に、KLHL11 抗体陽性自己免疫性小脳失調症がどの程度存在するかを明らかにすることを目的に研究を行いました。

【研究手法】

本研究では、自己免疫性小脳失調症の原因となる抗体の Sez6l2 抗体^{*4} が陰性で亜急性に進行する 84 の症例を対象としました。この研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会で審査され、承認を受け実施しています（019-0262）。また、KLHL11 抗体の陽性判定は Myc-DDK タグ付きの KLHL11 タンパク質を HEK293T 細胞株に一過性に過剰発現させ、血清と髄液の両者を用いた cell based assay (CBA) 法^{*5} で判定を行いました（図2）。

【研究成果】

まず、血清と髄液を用いた CBA 法で KLHL11 タンパク質が発現した細胞のみを認識しました。これにより、KLHL11 抗体測定系を確立し、84 例中 2 例の KLHL11 抗体陽性例を確認しました（図3）。

KLHL11 抗体陽性例は男性に多く、感音性難聴と精巣腫瘍を伴うことが特徴です。精巣腫瘍は本疾患の同定時には退縮し、精巣の萎縮や石灰化のみを呈する場合もあるとされています。今回新たに KLHL11 抗体陽性と診断された 2 例ともに男性でした。このうち 1 例は、海外で報告されたように脳 MRI^{*6} で小脳や脳幹に異常信号を認め、感音性難聴も認めましたが、もう 1 例では脳 MRI での変化や感音性難聴は認められませんでした。また 2 例共に精巣腫瘍の合併はありませんでしたが、1 例で精巣に石灰化を認めました。

このように脳 MRI における変化や典型的な症状がなくても、発症後 3 ヶ月以内に進行性に悪化する小脳性運動失調症の場合、そしてさらに男性の場合には、積極的に KLHL11 抗体を測定することが望ましいと考えられます。

【今後への期待】

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室では、自己免疫性小脳失調症の早期診断と早期治療を目指して、オールジャパン体制で多施設共同研究を継続して行っています。本研究は、その共同研究の一環であり、以前にも世界で初めて発見した Sez6l2 抗体についても同様に測定系を確立し報告しています。

本研究によって、わが国で KLHL11 抗体が測定可能になり、また、KLHL11 抗体陽性自己免疫性小脳失調症がわが国でも稀ならず存在することがわかりました。今後、発症後 3 ヶ月以内に進行性に悪化する

る小脳性運動失調を呈し自己免疫性小脳失調症が疑われる症例においては、積極的な KLHL11 抗体の測定が推奨されます。これにより、早期診断、早期治療に役立つことが期待されます。

また、KLHL11 抗体陽性例は、代表的神経変性疾患である多系統萎縮症^{*7}と同様に脳幹に異常信号を呈することが多いため、多系統萎縮症の中に KLHL11 抗体陽性例が存在する可能性も考えられることから、今後はその点も加味した研究を進めていく予定です。

本研究により KLHL11 抗体陽性自己免疫性小脳失調症がより広く認知され、詳細に臨床的検討がなされることにより、早期診断と治療法の確立につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究は日本医療開発機構 AMED (JP22ek0109615)、JSPS 科学研究費助成事業 (JP23K06940)、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患政策研究事業 運動失調症の医療水準、患者 QOL の向上に資する研究班 (23FC1010)」からの支援を受けて実施しました。

論文情報

論文名	Autoimmune cerebellar ataxia with Kelch-like protein 11 antibodies in a large cohort study (わが国における KLHL11 抗体陽性自己免疫性小脳失調症のコホート研究)
著者名	藤井信太郎 ¹ 、矢口裕章 ¹ 、工藤彰彦 ¹ 、江口克紀 ¹ 、野村太一 ¹ 、濱田征宏 ² 、平井敦樹 ³ 、福本雄太 ³ 、山岸裕子 ³ 、米田 誠 ⁴ 、田中恵子 ⁵ 、木村暁夫 ⁶ 、津坂和文 ⁷ 、永井義隆 ³ 、矢部一郎 ¹ (¹ 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室、 ² 和泉市立総合医療センター脳神経内科、 ³ 近畿大学病院脳神経内科、 ⁴ 福井県立大学看護福祉学部/看護学科看護福祉学研究科、 ⁵ 新潟大学脳研究所モデル動物開発分野、 ⁶ 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、 ⁷ 釧路ろうさい病院神経内科)
雑誌名	Journal of Neurology (臨床神経学の専門誌)
D O I	10.1007/s00415-025-13033-z
公表日	2025 年 3 月 22 日 (土) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 准教授 矢口裕章 (やぐちひろあき)

T E L 011-706-6028 F A X 011-700-5356 メール yaguchi@pop.med.hokudai.ac.jp

U R L <https://neurology.med.hokudai.ac.jp/~neuro-w/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

近畿大学医学部・病院運営本部総務広報課 (〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2)

T E L 072-366-0221 F A X 072-365-8300 メール med.koho@itp.kindai.ac.jp

【参考図】

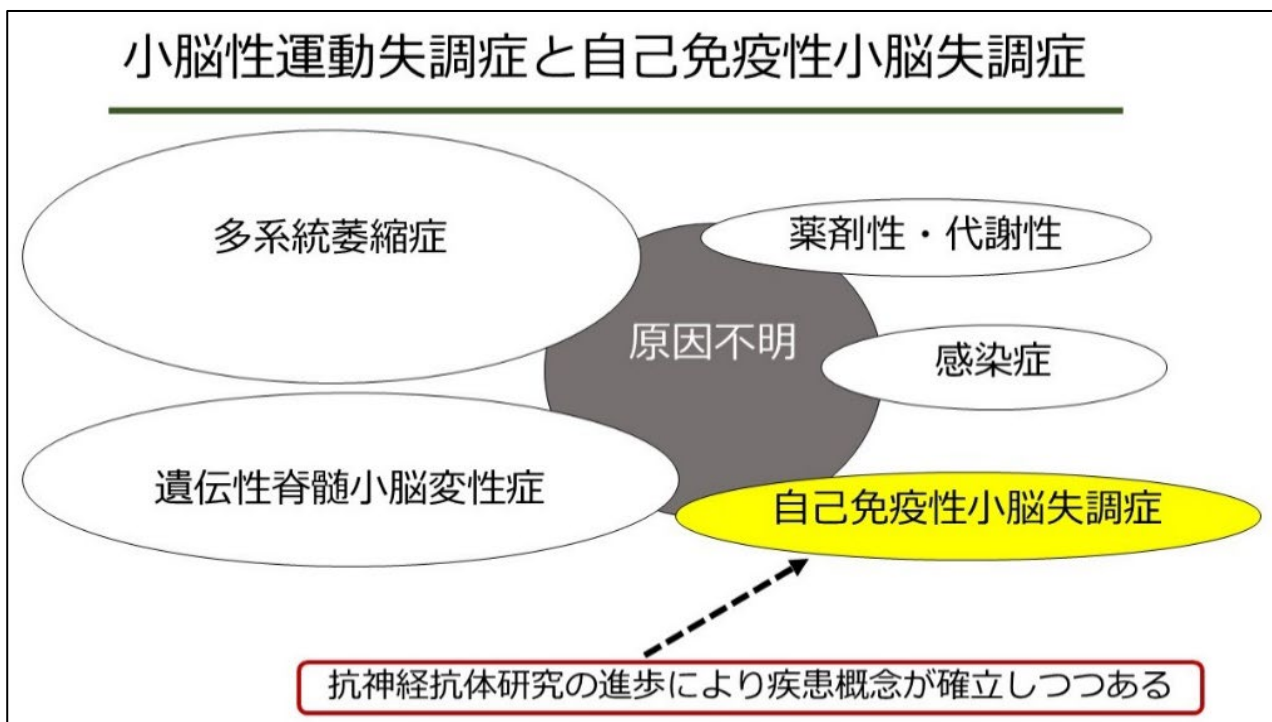


図 1. 自己免疫性小脳失調症。近年抗体研究の進歩により、小脳性運動失調症の原因の一つとして自己免疫性小脳失調症が注目されている。

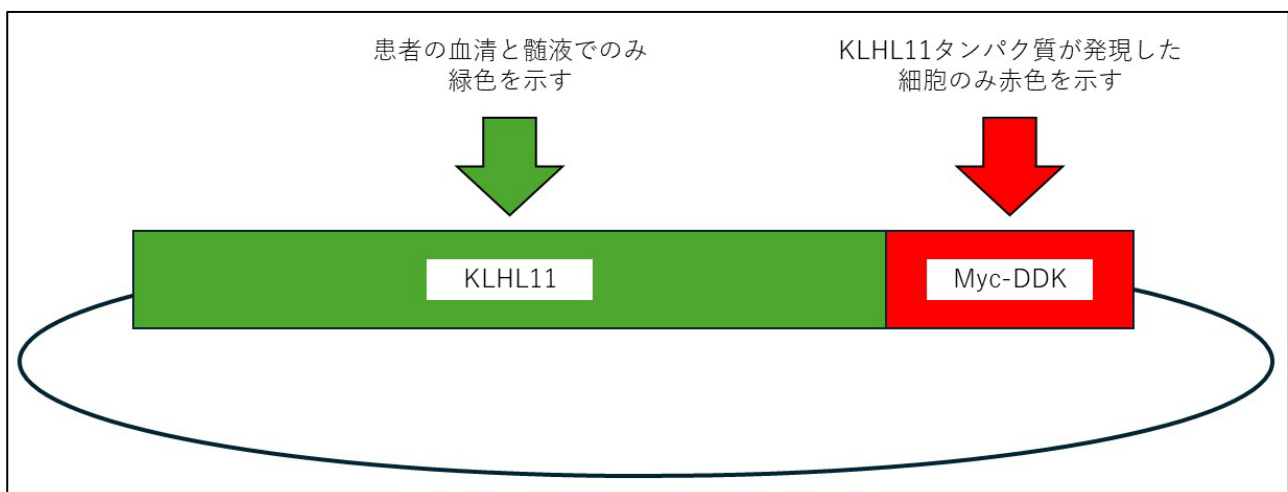


図 2. 本研究の CBA 法による判定のメカニズム。蛍光顕微鏡を用いて評価した。Myc-DDK というタグタンパク質が KLHL11 タンパク質と共に発現するプラスミドを用いて、不死化細胞株に一過性に過剰発現させる。Myc-DDK タグを認識する二次抗体により赤色に同定される。このことで KLHL11 タンパク質が発現している細胞株を同定する。患者血清もしくは髄液が KLHL11 タンパク質を認識すれば、緑色で同定される。赤色と緑色が重なることを確認することで陽性と陰性の判断を行う。

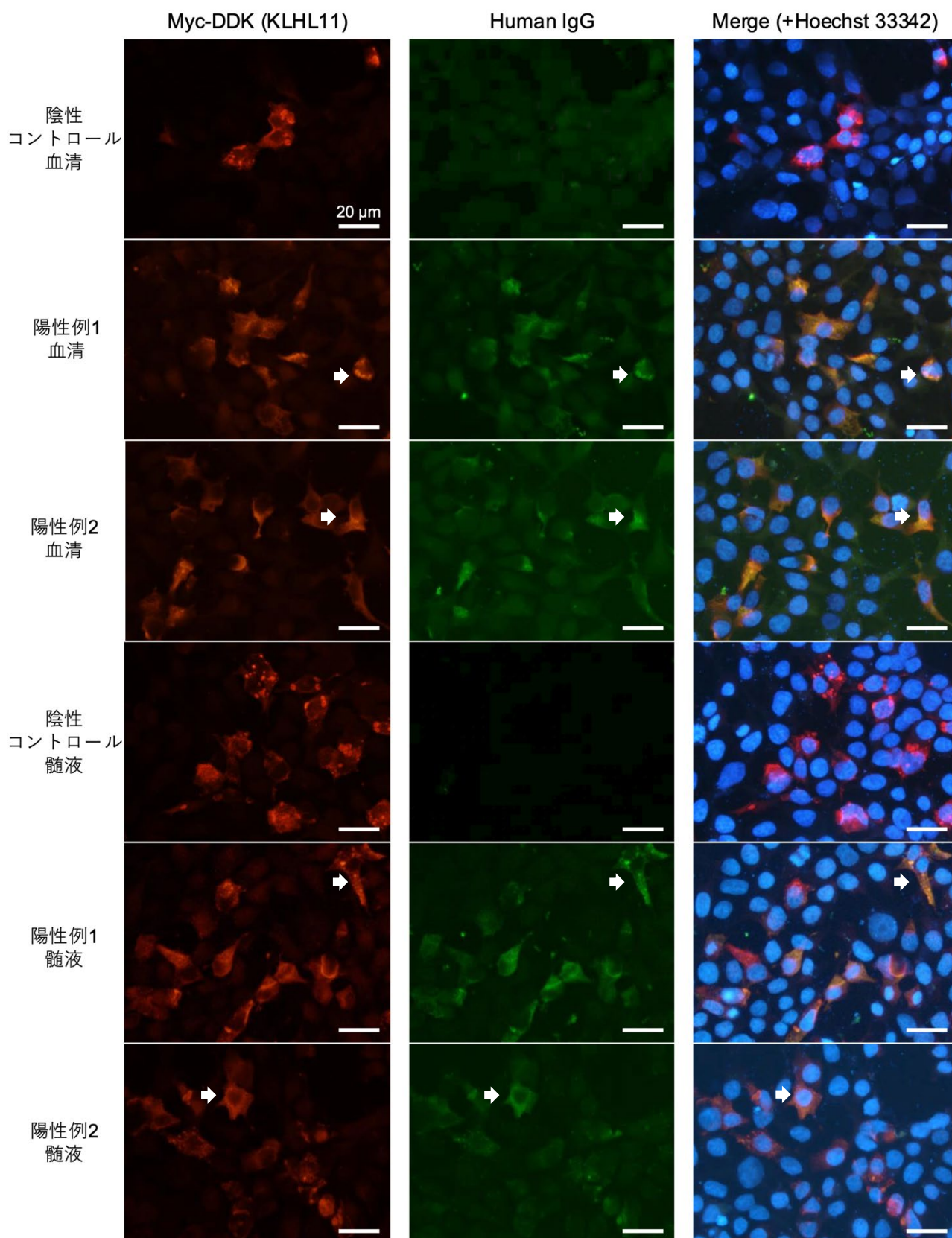


図 3. 本研究の CBA 法による判定を示す図。Myc-DDK タグ付きの KLHL11 タンパク質を HEK293T 細胞に一過性過剰発現させて、血清と髄液で評価を行った。KLHL11 は細胞質に局在するタンパク質である。蛍光顕微鏡では、Myc-DDK タグタンパク質は赤色で同定される。また患者検体中の抗体 (IgG) は緑色で同定される。青色は Hoechst 33342 で染色された HEK293T 細胞の核を示している。赤色と緑色が共に重なる場合に、KLHL11 抗体陽性と判断される。陽性例の一部を矢印で示した。

【用語解説】

- * 1 自己免疫性小脳失調症 … 免疫学的機序により小脳性運動失調症を呈する疾患群の総称のこと。
- * 2 KLHL11 抗体 … Kelch-like protein 11 (KLHL11) タンパク質に対する自己抗体であり、抗神経抗体の一種。
- * 3 小脳性運動失調症 … 小脳の障害により、ふらつき・めまい・しゃべりにくさ・歩きにくさなどの失調症状を呈する疾患群の総称のこと。
- * 4 Sez6l2 抗体 … seizure-related 6 homolog like 2 (Sez6l2) タンパク質に対する自己抗体であり、抗神経抗体の一種。
- * 5 cell based assay (CBA) 法 … 不死化細胞株にプラスミドを用いてタンパク質を過剰発現させ、抗体の陽性と陰性を判定する検査方法のこと。
- * 6 脳 MRI…磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging) による脳画像検査のこと。
- * 7 多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) … α シヌクレインというタンパク質がオリゴデンドログリアに蓄積し、進行性の小脳性運動失調やパーキンソニズム、自律神経症状を呈する疾患群。小脳性運動失調症の代表的な神経変性疾患である。