



自己免疫性ノドパチーにおける自己抗体の意義

緒方 英紀¹⁾*

要旨：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIDP と略記) は、複数の病態により引き起こされる症候群と認識されている。2010 年代に入り、一部の CIDP 症例でランビエ絞輪部および傍絞輪部に局在する膜蛋白に対する自己抗体が陽性になること明らかとなった。同様の結果が各地で再現され、2021 年に改訂された国際 CIDP 診療ガイドラインでは、自己免疫性ノドパチー (autoimmune nodopathies) という新たな疾患概念が提唱されるに至った。本稿では neurofascin 155 抗体, contactin 1 抗体を中心に自己免疫性ノドパチーにおける自己抗体の意義について考察する。

Key words：自己免疫性ノドパチー, 自己抗体, ランビエ絞輪, neurofascin, contactin 1

1. はじめに

本邦の現行のガイドラインでは、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIDP と略記) は「2 ヶ月以上をかけて緩徐に進行する四肢筋力低下と感覚障害を主徴とする病因不明の後天性脱髄性末梢神経障害」と定義されている。「原因不明」と記載せざるを得なかった点に概念の曖昧さ、複雑さが垣間見える¹⁾。

慢性免疫介在性ニューロパチーに液性免疫が関わることは古くから知られており、myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体関連ニューロパチーは 1980 年に最初の報告がなされている²⁾。臨床症状の均一性、電気生理学的な特徴、治療反応性の観点から、CIDP ではなく独立した疾患概念とみなされ、MAG 抗体が陽性であることは CIDP の除外基準に組み込まれた³⁾。また、IgM 型の単クローン性免疫グロブリン血症を呈し、ジシアロシル基を有する糖脂質に対する自己抗体が陽性となる CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immunoglobulin M paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies) も 2021 年に European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) によって改訂された CIDP 診療ガイドラインでは鑑別すべき疾患として挙げられている⁴⁾。

CIDP ではその他、myelin protein zero, peripheral myelin protein 22, connexin 32, beta-tubulin, LM1, sulfatide など、様々な抗原に対する自己抗体が報告されてきたが、病的意義の確立には至っていない¹⁾。

2010 年代に入り、一部の CIDP 症例でランビエ絞輪部および傍絞輪部に局在する膜蛋白に対する自己抗体が陽性になることが明らかとなった⁵⁾。改訂 CIDP 診療ガイドラインでは、自己免疫性ノドパチー (autoimmune nodopathies) という新たな疾患単位が提唱され CIDP より独立することとなった⁴⁾。ガイドラインには neurofascin 155 (NF155), neurofascin 140/neurofascin 186 (NF140/NF186), contactin 1 (CNTN1), contactin-associated protein 1 (Caspr1) に対する自己抗体が挙げられている (Fig. 1A)。NF186 はランビエ絞輪部の軸索側から発現し、neuronal cell adhesion molecule やマトリックス蛋白である gliomedin とともに電位依存性 Na⁺チャネルを絞輪部に留める役割を担っている⁶⁾。傍絞輪部では軸索膜に発現している CNTN1 および Caspr1 が Schwann 細胞側から発現する NF155 と結合して septate-like junction を形成し、絞輪部の電位依存性 Na⁺チャネルと juxta 傍絞輪部の電位依存性 K⁺チャネルを隔てている⁷⁾。いずれの膜蛋白も跳躍伝導に必要不可欠な分子であることが遺伝子改変マウスを用いた実験で明らかにされている⁸⁾。

本稿では、何故これらの自己抗体が急速に市民権を得て、新たな疾患概念の確立に至ったのか、自己免疫性ノドパチーの中でも報告数が多い NF155 抗体, CNTN1 抗体を中心に、私見を加えつつ文献的な考察を行う。

2. NF155 抗体・CNTN1 抗体陽性ノドパチー

(1) 神経伝導検査所見

NF155 抗体および CNTN1 抗体の意義を論じるにあたり、

*Corresponding author: 九州大学病院脳神経内科 [〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

¹⁾九州大学病院脳神経内科

(Received April 30, 2023; Accepted August 3, 2023; Published online in J-STAGE on October 25, 2023)

臨床神経 2023;63:715-724

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001878

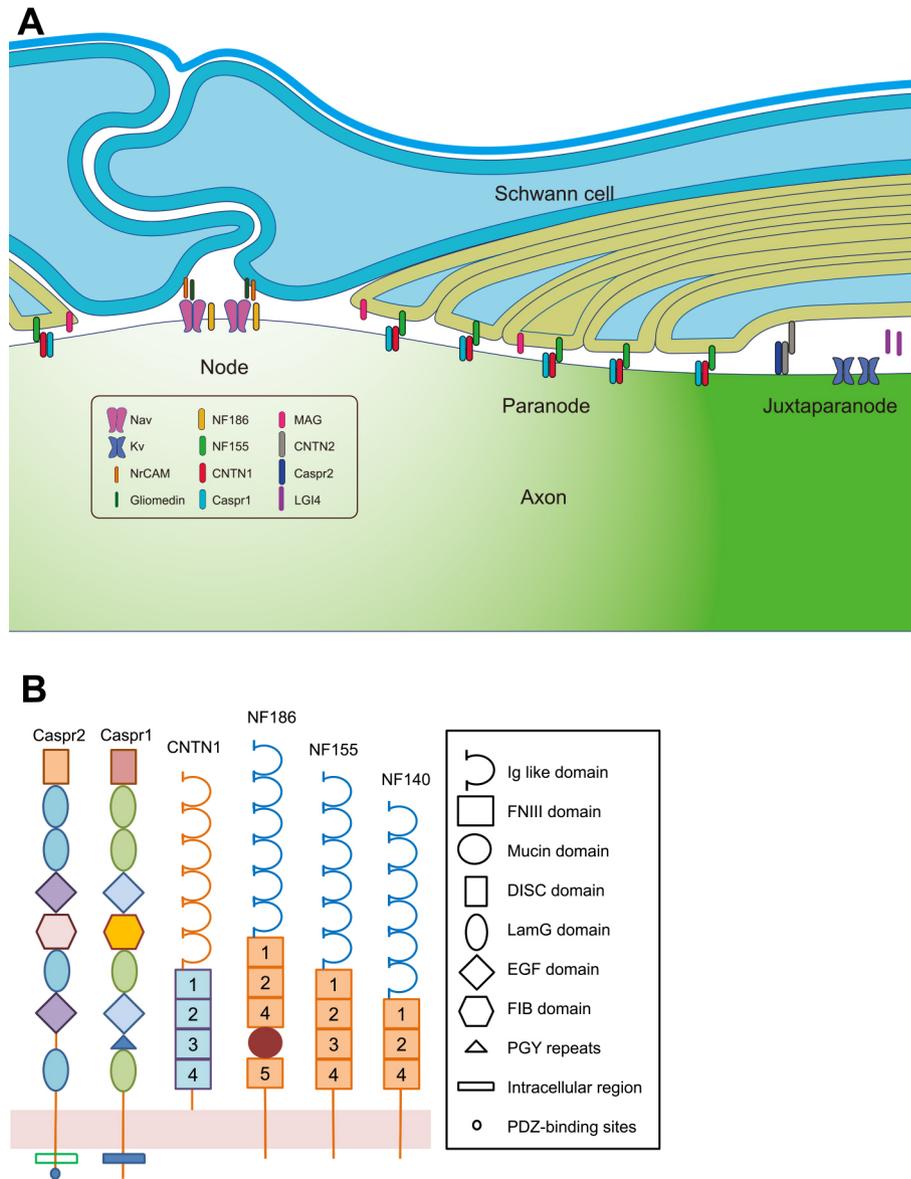


Fig. 1 Illustration of myelinated nerves in the peripheral nervous system.

(A) Myelinated nerves consist of four parts: nodes, paranodes, juxta-paranodes, and internodes. At the nodes of Ranvier, voltage-gated sodium channels are clustered together with NF186 and NrCAM, which also interact with the matrix protein gliomedin to promote microvilli-axon attachment in the peripheral nervous system. At the paranodes, NF155 interacts with axonal CNTN1 and Caspr1 to form a septal barrier separating the nodal and juxtaparanodal domains. MAG is also found in Schwann cell paranodal loops, apart from the internode and Schmidt-Lantermann incisures. At the juxtaparanodes, CNTN2 and Caspr2 interact with each other and voltage-gated potassium channels. (B) Neurofascin polypeptides consist of six Ig-like domains, up to five FNIII domains, a transmembrane domain, and a short cytoplasmic domain. It comprises two major isoforms: the neuronal isoform NF186 and the glial isoform NF155. NF140, another embryonic neuronal neurofascin isoform, promotes the assembly of nodes of Ranvier. CNTN1 is structurally similar to NF155, having six Ig-like repeats followed by four FNIII domains. CNTN1 anchors to GPI attached to the outer leaflet of the cell membrane. The Caspr family, consisting of Caspr1 to Caspr5, is a group of transmembrane proteins with similar structures, although each exhibits functional specificity. All Caspr family proteins contain DISC, LamG, EGF, and FIB domains. Caspr1, known as paranodin, is a 190-kDa neuronal transmembrane protein encoded on chromosome 17q21. Caspr2 is another prominent member of the Caspr family. Caspr2 and Caspr1 share many structural similarities, while Caspr2 lacks the PGY repeats found near the transmembrane domain of Caspr1. Caspr = contactin-associated protein; CNTN= contactin, DISC = discoidin-like; EGF = epidermal growth factor; FIB = fibrinogen; FNIII = fibronectin type III; GPI = glycosylphosphatidylinositol; Ig = immunoglobulin; Kv = Voltage-gated potassium channel; LamG = laminin G; LGI4= leucine-rich, glioma inactivated 4; MAG = myelin-associated glycoprotein; Nav = voltage-gated sodium channel; NF = neurofascin; NrCAM = neuronal cell adhesion molecule; PGY = Pro-Gly-Tyr; PDZ = PSD-95, DLG1 and ZO-1.

Table 1 Comparison of nerve conduction study findings between CIDP without autoantibodies and anti-NF155 or CNTN1 antibody-positive nodopathies.

	Normal values	Anti-NF155 or anti-CNTN1 antibody-positive nodopathies (n = 22)	CIDP without autoantibodies (n = 40)	P-value
Motor Ulnar Nerves				
Distal CMAP amplitude (mV)	> 5	5.9 (3.2)	6.7 (2.8)	NS
Distal latency (ms)	< 3	5.4 (2)	3.8 (1.4)	< 0.01
Distal CMAP duration (ms)	> 9	9.5 (4.8)	7.1 (2.6)	NS
Motor velocity (m/s)	> 50	34.8 (13)	44.3 (14)	< 0.05
F-waves latency (ms)	< 30	43 (18)	35 (10)	NS
Motor Median Nerves				
Distal CMAP amplitude (mV)	> 5	6.1 (3.7)	5.7 (2.8)	NS
Distal latency (ms)	< 4.5	7.7 (2.5)	5.4 (2.7)	< 0.01
Distal CMAP duration (ms)	> 8	8.6 (5.2)	7.3 (3)	NS
Motor velocity (m/s)	> 50	31.5 (11)	41.6 (11)	< 0.05
F-waves latency (ms)	< 30	47 (13)	33 (7.5)	< 0.001
Sensory Ulnar Nerve				
SNAP amplitude (μV)	> 10	1.5 (3.1)	9.4 (9.9)	< 0.001
Sensory velocity (m/s)	> 50	40.5 (14.5)	38.9 (15.5)	NS
Sensory Median Nerve				
SNAP amplitude (μV)	> 10	2.0 (4.2)	8.9 (8.5)	< 0.001
Sensory velocity (m/s)	> 50	38.6 (20.1)	40.9 (16.4)	NS
Sensory sural Nerve				
SNAP amplitude (μV)	> 10	6.0 (7.8)	6.5 (8)	NS
Sensory velocity (m/s)	> 40	34.9 (18.3)	45.1 (13.6)	NS

Data are expressed in mean (standard deviation). Quantitative data are compared using a Mann–Whitney test or an ANOVA test with Bonferroni post-test in case of multiple comparisons. CIDP = chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CNTN1 = contactin 1; CMAP = compound muscle action potential; NF155 = neurofascin 155; NS = not significant; SNAP = sensory nerve action potential. Based on Kouton L, et al. Clin Neurophysiol 131: 921-927, 2020 (ref. 9).

まず、神経伝導検査所見を取り上げたい。電気生理学的評価はCIDPの診断に必須であるが、診断基準を満たすか否か、判断に悩んだ経験を持つ読者も多いのではないだろうか。特に各神経を照合しなければならない場合、内容が複雑でかつ基準の設定が厳しいと感じることが多い。更に標準的な検査で診断基準を満たさないものの、CIDPが疑われる場合は、刺激する箇所や検査対象とする神経の本数を増やすことが推奨されている⁴⁾。伝導ブロックの有無を判断することも容易ではない。

その点、NF155抗体・CNTN1抗体陽性ノドパチーの場合、伝導遅延の程度は自己抗体陰性CIDPと比較し顕著であり(Table 1)⁹⁾、いずれの運動神経でも明確な伝導遅延を呈する。診断時、片側の上下肢で標準的な検査を施行すれば、大部分の症例で一見して診断基準を満たすと判断できる。逆に、診断時に電気生理学的基準を満たすのか判断に悩む場合は、それだけで両抗体の陽性率は大きく低下すると言ってよい。

感覚神経も同様に障害され、通常下肢の腓腹神経よりも上肢の正中・尺骨神経の障害がめだつ。これは「sural sparing pattern」¹⁰⁾と同様の機序で説明可能である。

このように、神経伝導検査で明確な伝導遅延を呈する症例ばかりで検出される自己抗体であるが故に、その診断的価値が評価されたとと言える。

診断時の顕著な障害だけでなく、NF155抗体・CNTN1抗体陽性ノドパチーでは臨床症状の改善と共に神経伝導検査所見が明確に改善することも強調しておきたい¹¹⁾¹²⁾。筆者は、免疫治療後に神経伝導検査所見がほぼ正常化した症例も経験している。

脳神経内科の初学者にはできるだけ早期に、自己免疫性ノドパチー症例の神経伝導検査を経験して頂きたい。明確な伝導遅延、そして治療奏功時のドラマティックな変化を実感して頂けるはずである。

(2) 脳脊髄液蛋白濃度

CIDP では高頻度に脳脊髄液中の蛋白濃度が上昇することが知られており、改訂ガイドラインでも診断の支持基準に含まれるが、軽度の上昇に留まる場合の解釈には慎重を要すると付記されている⁴⁾。脳脊髄液蛋白濃度は年齢と共に生理的な上昇がみられるため、50歳以上の患者の場合、基準値を50 mg/dl より60 mg/dl へ引き上げることが提案されている⁴⁾。また脊柱管狭窄症、糖尿病など高齢者で罹患率の高い疾患でも非特異的に上昇するため注意を要する。

NF155 抗体・CNTN1 抗体陽性例では、脳脊髄液蛋白濃度が著しく上昇することが特徴であり、フランスのコホートではそれぞれ中央値 282 mg/dl、190 mg/dl であった¹³⁾。大部分の症例で 100 mg/dl を超える。上昇のメカニズムについては十分解明されておらず、今後の研究課題ではあるが、神経伝導検査所見と同様に、脳脊髄液蛋白濃度という客観的指標の明確な異常は両自己抗体の診断的・臨床的意義を示している。

(3) 治療反応性

自己免疫性ノドパチーが CIDP から独立することとなった最大の理由は、治療反応性が一般的な CIDP と異なるためであろう。NF155 抗体・CNTN1 抗体陽性ノドパチーでは、CIDP 治療の第一選択薬の一つである経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIG と略記) の効果が乏しいことが知られている⁴⁾。40名の NF155 抗体陽性ノドパチー症例を対象とした後ろ向き研究では IVIG、副腎皮質ステロイド、血漿浄化療法の有効率 (部分的な改善も含む) はそれぞれ 36.8%、72.2%、72.2% であった。本邦の CNTN1 抗体陽性ノドパチー 13 例を対象とした後ろ向き研究では IVIG、副腎皮質ステロイドの有効率はそれぞれ 40%、73% であった¹⁴⁾。その他の報告でも、通常副腎皮質ステロイドの奏効率は IVIG を上回っている¹⁵⁾。抗 CD20 モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブは、臨床症状の改善とともに血清自己抗体価を低下させることが報告されている¹⁶⁾。本邦では、世界に先駆けて難治性自己免疫性ノドパチーに対するリツキシマブの有効性及び安全性を検討する第 II 相臨床試験が行われ、現在解析が進んでいる¹⁷⁾。

(4) 免疫学的特徴

NF155 抗体および CNTN1 抗体の IgG サブクラス解析を行うと、通常 IgG4 サブクラスが優位に上昇している¹⁸⁾。IgG4 は補体や Fc γ 受容体への結合性が低く、免疫賦活作用は乏しいと考えられている。また、H 鎖のジスルフィド結合が容易に分離し別の H 鎖と会合することで二重特異性の IgG 分子を形成する Fab-arm exchange を起こすことが知られている¹⁸⁾。IgG4 サブクラスの自己抗体は炎症を惹起するのではなく、蛋白の相互作用を物理的に阻害することで効果を発揮すると推測される。

健常人では総 IgG の 3~5% に過ぎない IgG4 が自己抗体の主要なサブクラスとなるメカニズムは明らかになっていないが、IgG4 を主要な自己抗体サブクラスとする疾患は他に

Table 2 IgG4 autoimmune diseases.

Antigenic target of IgG4	Associated disease
Class I disease: pathogenicity of IgG4 proven	
MuSK	Myasthenia gravis
CNTN1	Autoimmune nodopathy
NF155	Autoimmune nodopathy
Desmoglein 1	Pemphigus foliaceus
Desmoglein 3	Pemphigus vulgaris
ADAMTS13	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Class II disease: pathogenicity of IgG4 very likely	
Caspr2	PNS and CNS diseases
LGI1	Limbic encephalitis
PLA2R	Membranous nephropathy
THSD7A	Membranous nephropathy
Caspr1	Autoimmune nodopathy
Class III disease: pathogenicity of IgG4 unclear	
Lam 332	Mucous membrane pemphigoid
IgLON5	IgLON5-parasomnia
NF140/186	Autoimmune nodopathy
DPPX	DPPX-encephalitis
Type IV Collagen	Goodpasture syndrome
P200 (laminin γ 1)	Anti-laminin γ 1/Anti-P200 pemphigoid

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; CNTN1 = contactin 1; Caspr = contactin associated protein; CNS = central nervous system; Dsg = desmoglein; DPPX = dipeptidyl-peptidase-like protein 6; IgLON5 = IgLON family member 5; Lam332 = laminin 332; LGI1 = leucine-rich, glioma inactivated 1; MuSK = muscle-specific kinase; NF = neurofascin; PLA2R = phospholipase A2 receptor; PNS = peripheral nervous system, THSD7A = thrombospondin type-1 domain-containing 7A. Based on Konecny I. Autoimmun Rev 19:102646, 2020 (ref. 20).

も知られている。脳神経内科領域では leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) 抗体陽性の自己免疫介在性脳炎, muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) 抗体陽性重症筋無力症が挙げられる (Table 2)。他領域では desmoglein 抗体が陽性となる天疱瘡, A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13 (ADAMTS13) 抗体が陽性となる血栓性血小板減少性紫斑病, phospholipase A2 receptor (PLA2R) や thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) に対する自己抗体が陽性となる膜性腎症などが挙げられる (Table 2)。これらの疾患では、それぞれ特定のヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, 以下 HLA と略記) クラス II アレルが発症のリスクとなることや¹⁹⁾、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の高い有効性が報告されており、各疾患の根底に共通の病態が存在する可能性がある。そのため、2010年代後半より脳神経内科領域の医師・研究者が中心となり、これらの疾患群を「IgG4-autoimmune diseases (IgG4-AIDs)」と呼称し、新たな概念として提唱している¹⁸⁾²⁰⁾。

Table 3 Common and specific characteristics of anti-NF155 and CNTN1 antibody-positive nodopathies.

	Anti-NF155 antibody-positive nodopathy	Anti-CNTN1 antibody-positive nodopathy
Common features	Distal predominant motor weakness Sensory ataxia Severe conduction delay on NCS Highly elevated CSF protein levels Autoantibodies with predominant IgG4 subclass Axo-glia detachment in sural nerve biopsy samples Poor response to IVIg Good response to rituximab	
Specific features (though not exclusive)	Younger onset Tremor Nerve hypertrophy Occasional CNS involvement <i>HLA-DRB1*15:01 or 15:02</i>	Elderly onset Acute/subacute course Overt proteinuria

CNTN1 = contactin 1; CNS = central nervous system; CSF = cerebrospinal fluid; HLA = human leukocyte antigen; IVIg = intravenous immunoglobulin; NCS = nerve conduction studies, NF155 = neurofascin 155.

実際、NF155 抗体陽性ノドパチーでは強い HLA 拘束性が明らかにされている。ヨーロッパのコホートでは 23 例の IgG4-NF155 抗体陽性ノドパチー症例のうち 21 例 (91.3%) で *HLA-DRB1*15* アレル (*DRB1*15:01* もしくは *DRB1*15:02*) を有していた²¹⁾。筆者らは、日本人 IgG4-NF155 抗体陽性 CIDP 症例 22 例を対象に同様の調査を行った結果、全員が *HLA-DRB1*15:01-DQB1*06:02* もしくは *HLA-DRB1*15:02-DQB1*06:01* を有し、HLA ハプロタイプ頻度は 418 名の健常対照と比較して有意に高率であった²²⁾。筆者自身が測定し、IgG4-NF155 抗体陽性と判断した症例で、このような免疫遺伝学的な均一性を見出したことは、自らの測定系、判断に間違いがなかったことの傍証となった。

なお、CNTN1 抗体陽性ノドパチーでは報告症例数が少ないこともあり、現時点で明らかな HLA 拘束性は報告されていない。

(5) 病理学的所見

NF155 抗体陽性ノドパチー症例の腓腹神経組織では神経周膜下の浮腫を認め、ときほくし線維で paranodal demyelination が散見されるものの、典型的な脱髄性ニューロパチーの病理所見である onion bulb はみられず、血管炎や炎症細胞の浸潤も認めない²³⁾。電子顕微鏡でランビエ傍絞輪部の微細構造を観察すると、Schwann 細胞の terminal myelin loop と軸索間に通常存在する transverse bands が消失し、両者が解離している所見 (axo-glia detachment) が高頻度に見られる²⁴⁾。この所見は複数の施設より報告がなされ、再現性が得られている²⁵⁾²⁶⁾。報告数は少ないものの、CNTN1 抗体陽性ノドパチー症例においても同様の所見が確認されている⁹⁾²⁴⁾。炎症反応がみられない点は、IgG4 サブクラスの自己抗体が蛋白間の相互作用を阻害するという病態仮説に矛盾しない所見と言える。

(6) 動物モデル

NF155 抗体および CNTN1 抗体を動物に受身移入することで病原性が証明されたことも、疾患単位の独立に大きく寄与している。

NF155 抗体の病原性は同抗体陽性症例の血漿交換後の血漿から精製した IgG4 を Lewis rat の髄腔内に 3 週間投与することで、clinical score が増悪し歩容が変化することが確認された²⁷⁾。

CNTN1 抗体の病原性については、CNTN1 抗体陽性症例の血漿より精製した IgG1 および IgG4 を P2 タンパクで免疫して軽度の実験的アレルギー性神経炎を発症させた Lewis rat にそれぞれ投与したところ、IgG4 を投与した群で有意に症状が悪化、遷延した²⁸⁾。

(7) 自己抗体測定系

EAN/PNS 改訂 CIDP 診療ガイドラインではランビエ絞輪部、傍絞輪部蛋白に対する自己抗体を測定する場合、偽陽性を除外するため、cell-based assay (CBA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)、ときほくし線維を用いた免疫組織染色のうち、複数の測定系で評価することを推奨している⁴⁾。

NF155 と CNTN1 は六つの免疫グロブリン様ドメインと、四つのフィブロネクチン III 型ドメインから構成される (Fig. 1B)。抗体測定系は比較的構築しやすく、Human Embryonic Kidney cells 293 細胞などヒト由来の細胞株に目的蛋白を強制発現させることで、CBA (Fig. 2) や ELISA の施行が可能となる。測定系の再現性の高さも、概念の普及に一役買ったと思われる。

齧歯類の末梢有髄神経組織を用いた免疫組織染色では、ランビエ絞輪が染まらず、NF155 と CNTN1 が局在する傍絞輪部のみ染色されるパターンを呈する (Fig. 3)。非特異的な反

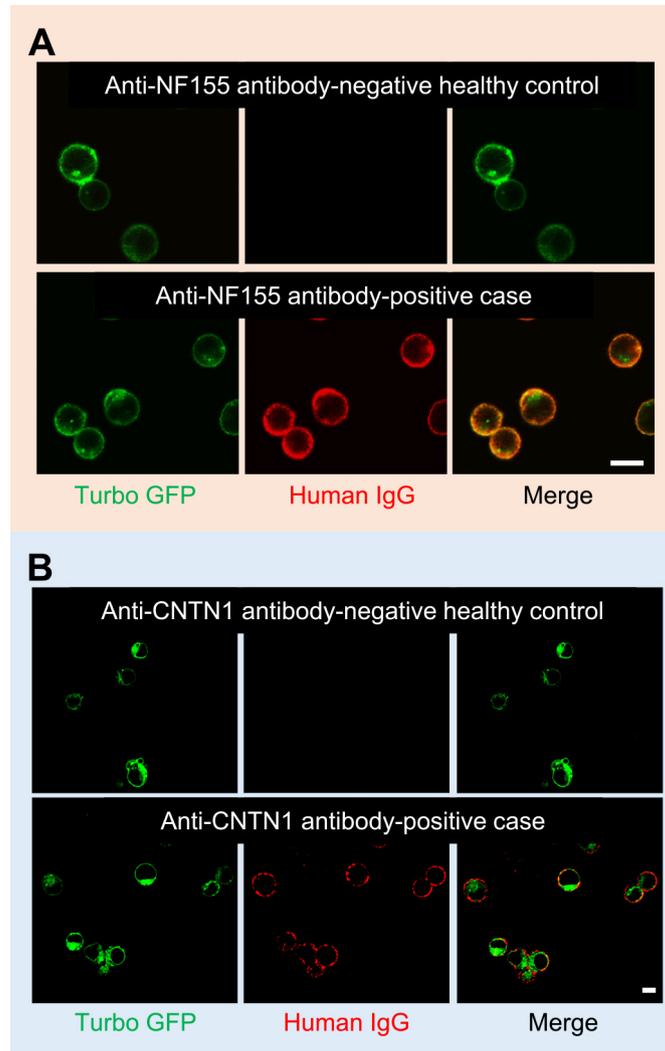


Fig. 2 Cell-based assays for measuring anti-NF155 or anti-CNTN1 antibodies.

IgG from patients with anti-NF155 antibody-positive nodopathy and anti-CNTN1 antibody-positive nodopathy binds to HEK293 cells expressing human NF155-turbo GFP (A) and human CNTN1-turbo GFP (B), respectively. Scale bar = 20 μ m. CNTN1 = contactin 1; GFP = green fluorescent protein; HEK293 = Human Embryonic Kidney 293; NF155 = neurofascin 155. Based on Ogata H, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 960-971, 2015 (ref. 23), and Hashimoto Y, et al. *Front Neurol* 9: 997, 2018 (ref. 12).

応もみられるため、前者二つの測定系と比較すると結果の解釈に熟練を要する。

(8) 臨床症状およびその他の検査所見

NF155 抗体・CNTN1 抗体陽性ノドパチーでは共通して左右対称性の四肢運動感覚障害を呈する。運動障害は通常遠位筋が優位に障害され、四肢の腱反射は通常低下もしくは消失する。感覚障害は深部感覚の低下がめだち (86~100%)、高率に運動失調を認める (74~100%)¹⁵⁾。筋力低下が軽度であっても歩行・走行が困難となる症例が少なくない。NF155 抗体陽性ノドパチーでは、75%の症例が初診時に補助なしでの歩行が困難であったと報告されている²⁹⁾。

NF155 抗体陽性例では半数以上で粗大な振戦を呈することが特徴とされている¹⁵⁾。また、一部の症例で中枢神経症状を合併することが指摘されている³⁰⁾³¹⁾。振戦の発生機序については明らかになっていないが、患者血清中の IgG がラットの小脳に結合することから小脳由来の可能性も指摘されている³²⁾³³⁾。また NF155 抗体陽性ノドパチーでは、magnetic resonance neurography や神経超音波を行うと 85~100%の症例で神経根および近位部末梢神経が肥厚している²³⁾²⁹⁾³⁴⁾³⁵⁾。更に、脳神経の肥厚を伴う抗 NF155 抗体陽性 CIDP 症例の報告もなされている³⁶⁾³⁷⁾。

CNTN1 抗体陽性ノドパチーは、NF155 抗体陽性ノドパチーよりも重症度が高く¹³⁾³³⁾、急性・亜急性発症の割合が高い (23

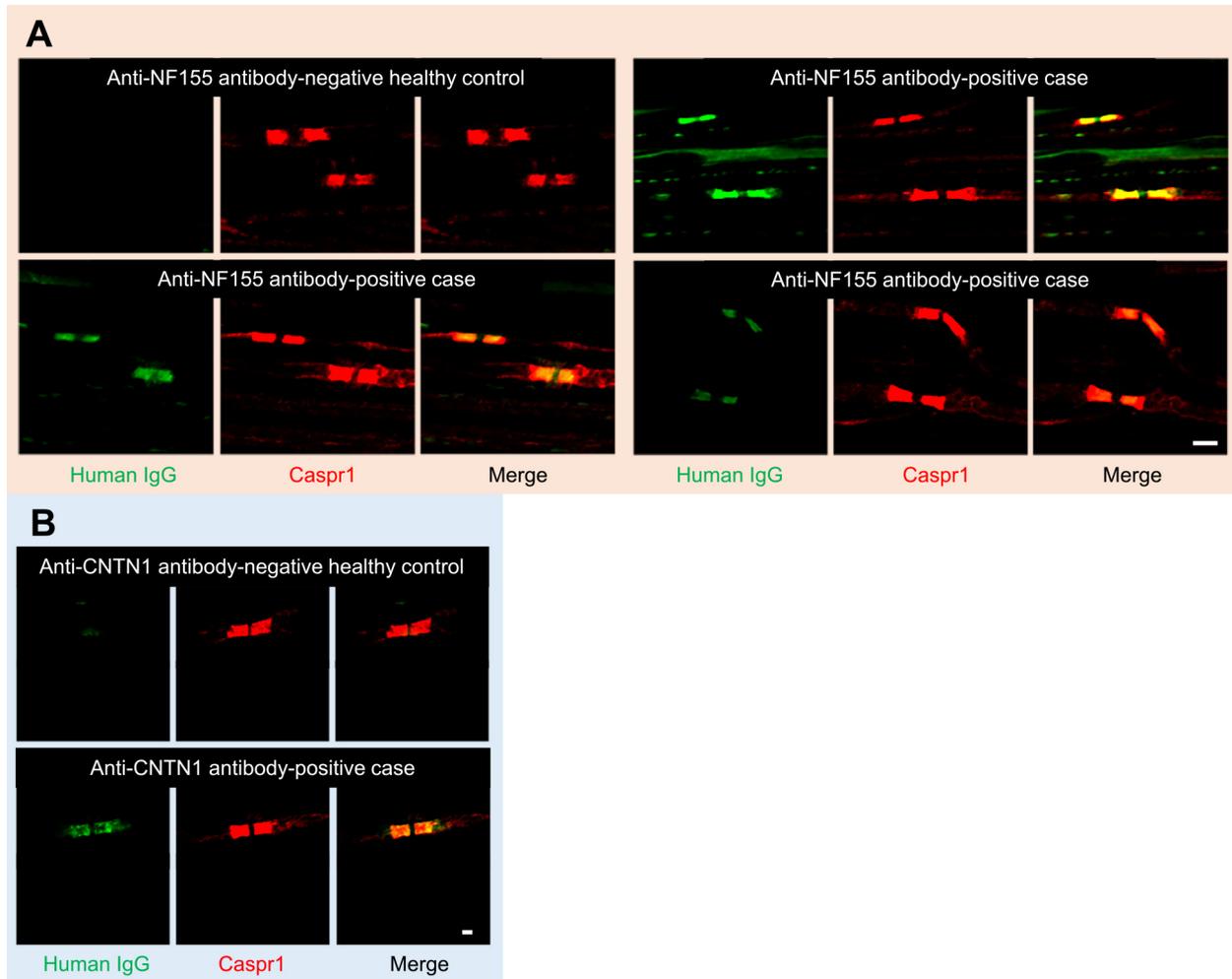


Fig. 3 Double immunostaining of mouse teased sciatic nerve fibers.

Nerve fibers are stained with anti-Caspr1 antibodies and sera from patients with anti-NF155 antibody-positive nodopathy (A), anti-CNTN1 antibody-positive nodopathy (B), or healthy controls. Similar paranodal staining patterns are observed for anti-Caspr1 antibodies and patients' sera. Scale bar = 2 μ m. Caspr1 = contactin-associated protein 1; CNTN1 = contactin 1; NF155 = neurofascin 155. Based on Ogata H, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 960-971, 2015 (ref. 23), and Hashimoto Y, et al. *Front Neurol* 9: 997, 2018 (ref. 12).

～90%)¹⁵⁾ため¹⁵⁾、発症初期には Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome, 以下 GBS と略記) や Miller Fisher 症候群と診断される症例も少なくない。CNTN1 抗体陽性ノドパチーでは、顕性蛋白尿を呈し、中にはネフローゼ症候群に至る症例も報告されている¹²⁾³⁸⁾。フランスのコホートではネフローゼ症候群を含む顕性蛋白尿を来した CNTN1 抗体陽性ノドパチーの頻度は 45%であった³⁹⁾。腎臓の病理的評価がなされた症例は多くが膜性腎症に分類されている。Le Quintrec らは CNTN1 が正常糸球体に発現していることをウェスタンブロット法で確認し、抗 CNTN1 抗体ノドパチー 4 例の腎組織を用いて免疫組織染色を行い、CNTN1 の発現が糸球体で亢進していることを示した³⁹⁾。患者由来の IgG は糸球体に沈着しており、特に IgG4 は全症例の糸球体に沈着していたことから、糸球体に発現する CNTN1 に対して自己抗体が結合することで膜性腎症を発症する可能性がある。

(9) デモグラフィックデータ

診断および治療方針の決定に非常に有用な NF155 抗体、CNTN1 抗体であるが、CIDP 全体で見た場合は、陽性の頻度は決して高くない。本邦の CIDP 533 例での検討では、NF155 抗体の陽性率は 7%、CNTN1 抗体の陽性率は 2.4%と報告されている³³⁾。いずれも男性優位に発症する点は一般的な CIDP と同様である³³⁾。NF155 抗体陽性ノドパチーは、発症年齢は一般的な CIDP よりも有意に低く、本邦、中国のコホートでは 30 歳前後である²³⁾³³⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。一方、欧米からの報告では、42～54 歳と地域差が見られる¹³⁾²¹⁾²⁹⁾。CNTN1 抗体陽性ノドパチーは、平均発症年齢は 60 歳前後と高齢で発症することが多く、両者の好発年齢の違いについては大変興味深い。

3. Caspr1 抗体陽性ノドパチー

Caspr1 抗体の病的意義については急速にコンセンサスが得られつつある。2016 年、Doppler らは CIDP 症例、GBS 症例それぞれ 1 例ずつで Caspr1 抗体が陽性となることを報告した⁴²⁾。その後しばらくは散発的な報告のみであったが、2021 年に CNTN1 と Caspr1 の両方を同時に強制発現させた哺乳類細胞を用いて CBA を行った際に、強い膜反応性を示す血清自己抗体を有する 15 症例 (男 : 女 = 10 : 5, 40~75 歳) が報告された⁴³⁾。その中には、CNTN1/Caspr1 複合体を発現する細胞にしか反応しない検体と Caspr1 のみ発現する細胞にも反応する検体が存在したが、リコンビナントヒト Caspr1 蛋白を用いて ELSA を施行すると、CBA で複合体にしか反応しなかった検体も陽性を示した。Caspr1 に CNTN1 を添加して ELISA を行うと、ほとんど全ての検体で Caspr1 単体の場合よりも OD 値が上昇したことから、自己抗体は主に Caspr1 を標的としており、CNTN1 が併存することでアフィニティーが上昇すると推定されている。15 例全員が CIDP 診断基準を definite に満たしており、抗体のサブクラス解析では 10 例で IgG4 サブクラスが優位に上昇していた。全員が IVIg を施行されたが、著効した症例はみられず、ステロイドが著効した症例も 7%にとどまった。一方、リツキシマブが 10 例に投与され 90%の症例で良好な反応を得た。

2022 年、Koga らは本邦の 26 名の CIDP、35 名の GBS、31 名の健常対照を対象に、前述のリコンビナントヒト Caspr1 蛋白を抗原とした ELISA で Caspr1 抗体を測定したところ、1 例 (3.8%) の CIDP で陽性であったと報告した⁴⁴⁾。陽性者の自己抗体の IgG サブクラス解析では IgG4 が優位に上昇し、臨床像は他の自己免疫性ノドパチーの共通する臨床像を呈していた。動物モデルを含む更なる病的意義の解明が期待される。

4. NF140/NF186 抗体陽性ノドパチー

2016 年、フランスのグループが 129 例の CIDP 症例のうち 5 例 (3.9%) で NF140/186 抗体が陽性であることを報告した⁴⁵⁾。電気生理学的に 3 例は脱髄型、2 例が軸索型と均一性を欠く結果であった。

2021 年、中国より 16 例 (16/138) の NF186 抗体陽性例が報告された⁴⁶⁾。そのうち 7 例は中枢神経障害を呈する群に分類されており、末梢神経の電気生理学的な評価は十分行われていなかった。9 例が末梢神経障害と判断されていたが、電気生理学的には正常が 1 例、脱髄パターンが 1 例、軸索障害パターンが 4 例、いずれの障害パターンも有する場合は 3 例であった。2023 年に入り、同じく中国より NF186 抗体陽性ノドパチー 13 例 (13/195) が報告されたが、神経伝導検査で脱髄パターンを呈したのは 67%であり、伝導遅延の程度も NF155 抗体陽性ノドパチーと比較すると軽度に留まっていた⁴⁷⁾。NF186 抗体の臨床的意義の確立には更なる症例の蓄積が必要である。

5. 今後の展望

自己抗体を継続的に測定していると、臨床的には自己免疫性ノドパチーを強く疑うものの、既知の自己抗体は陰性という症例に遭遇するが、それは未知の自己抗体の存在を示唆している。最近では、pan-neurofascin⁴⁸⁾ や juxta 傍絞輪部に存在する LGI4 に対する自己抗体⁵⁰⁾ が報告されている。今後も新規自己抗体が報告されることが予想されるが、それらの病的意義を継続的に検証していくことも重要な作業である。

国際的な CIDP ガイドラインの改訂に伴い、自己免疫性ノドパチーの概念は本邦の診療ガイドラインにも反映されることが予想される。そのため、日常診療において CIDP と鑑別するために簡便で高精度の検査体制の構築が喫緊の課題である。筆者らは企業と共同で、病的意義の確立した IgG4-NF155 抗体、IgG4-CNTN1 抗体を定量的に測定可能な ELISA キットの開発に取り組み、臨床性能試験の段階に入っている。自己抗体が病原性を有するのであれば、血清抗体価の推移を観察することで、病勢を把握できるはずである。NF155 抗体陽性ノドパチーでは抗体価と重症度は患者間では相関しないが、同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られることが報告されている²¹⁾。「血液検査で免疫介在性ニューロパチーの病勢をモニターする」時代の到来を予感させる。

標的抗原が明らかにされ、適切な治療により症状が劇的に改善することも明らかとなったため、今後はより特異的な治療の開発が期待される。B 細胞除去療法は有力ではあるが、免疫抑制の点から課題は残る。IgG4-AIDs に含まれる desmoglein 3 抗体陽性尋常性天疱瘡や MuSK 抗体陽性重症筋無力症では、免疫細胞療法を応用し、抗原特異的な B 細胞のみを標的とする新たな治療法が開発されつつある⁵¹⁾。奏効すれば自己免疫性ノドパチーも対象疾患となることは間違いない。動向を注視していきたい。

最後に、自己免疫性ノドパチーの根本的な病態メカニズムの解明は、脳神経内科領域のみならず、他領域の類似疾患の克服につながる。この学際的プロジェクトに末梢神経領域から取り組む研究者が増えていくことを切に願う。

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
緒方英紀 : 講演料・原稿料・監修料 : 2022 年度, CSL ベーリング株式会社, 研究費・助成金 : ヤマサ醤油株式会社

文 献

- 1) 「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会編。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013。東京 : 南江堂 ; 2011。
- 2) Latov N, Sherman WH, Nemni R, et al. Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin. *N Engl J Med* 1980;303:618-621.
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of

- Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:295-301.
- 4) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26:242-268.
 - 5) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019;18:784-794.
 - 6) Feinberg K, Eshed-Eisenbach Y, Frechter S, et al. A glial signal consisting of gliomedin and NrCAM clusters axonal Na⁺ channels during the formation of nodes of Ranvier. *Neuron* 2010;65:490-502.
 - 7) Sherman DL, Tait S, Melrose S, et al. Neurofascins are required to establish axonal domains for saltatory conduction. *Neuron* 2005;48:737-742.
 - 8) Stathopoulos P, Alexopoulos H, Dalakas MC. Autoimmune antigenic targets at the node of Ranvier in demyelinating disorders. *Nat Rev Neurol* 2015;11:143-156.
 - 9) Kouton L, Boucraut J, Devaux J, et al. Electrophysiological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with IgG4 antibodies targeting neurofascin 155 or contactin 1 glycoproteins. *Clin Neurophysiol* 2020;131:921-927.
 - 10) Bromberg MB, Albers JW. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve* 1993;16:262-266.
 - 11) Fujita A, Ogata H, Yamasaki R, et al. Parallel fluctuation of anti-neurofascin 155 antibody levels with clinico-electrophysiological findings in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2018;384:107-112.
 - 12) Hashimoto Y, Ogata H, Yamasaki R, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with concurrent membranous nephropathy: an anti-paranode and podocyte protein antibody study and literature survey. *Front Neurol* 2018;9:997.
 - 13) Delmont E, Brodovitch A, Kouton L, et al. Antibodies against the node of Ranvier: a real-life evaluation of incidence, clinical features and response to treatment based on a prospective analysis of 1500 sera. *J Neurol* 2020;267:3664-3672.
 - 14) Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain* 2015;138:1484-1491.
 - 15) Gupta P, Mirman I, Shahar S, et al. Growing spectrum of autoimmune nodopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023;23:201-212.
 - 16) Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e149.
 - 17) Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in refractory CIDP with or without IgG4 auto-antibodies (RECIPE): protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *JMIR Res Protoc* 2020;9:e17117.
 - 18) Rispens T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2023 (Online ahead of print.)
 - 19) Koneczny I, Yilmaz V, Lazaridis K, et al. Common denominators in the immunobiology of IgG4 autoimmune diseases: what do glomerulonephritis, pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune encephalitis have in common? *Front Immunol* 2020;11:605214.
 - 20) Koneczny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: new insights and new family members. *Autoimmun Rev* 2020;19:102646.
 - 21) Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E, et al. Clinical and laboratory features in anti-NF155 autoimmune nodopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1098.
 - 22) Ogata H, Isobe N, Zhang X, et al. Unique HLA haplotype associations in IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2020;339:577139.
 - 23) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:960-971.
 - 24) Koike H, Kadoya M, Kaida K, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:465-473.
 - 25) Kuwahara M, Suzuki H, Oka N, et al. Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody. *Muscle Nerve* 2018;57:498-502.
 - 26) Vallat J-M, Yuki N, Sekiguchi K, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies. *Neuromuscul Disord* 2017;27:290-293.
 - 27) Manso C, Querol L, Lleixà C, et al. Anti-Neurofascin-155 IgG4 antibodies prevent paranodal complex formation in vivo. *J Clin Invest* 2019;129:2222-2236.
 - 28) Manso C, Querol L, Mekaouche M, et al. Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. *Brain* 2016;139:1700-1712.
 - 29) Shelly S, Klein CJ, Dyck PJB, et al. Neurofascin-155 Immunoglobulin subtypes: clinicopathologic associations and neurologic outcomes. *Neurology* 2021;97:e2392-e2403.
 - 30) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81:714-722.
 - 31) Ogata H, Zhang X, Inamizu S, et al. Optic, trigeminal, and facial neuropathy related to anti-neurofascin 155 antibody. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2297-2309.
 - 32) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-886.
 - 33) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016;86:800-807.
 - 34) Wang W, Liu C, Li W, et al. Clinical and diagnostic features

- of anti-neurofascin-155 antibody-positive neuropathy in Han Chinese. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:695-706.
- 35) Athanasopoulos D, Motte J, Fisse AL, et al. Longitudinal study on nerve ultrasound and corneal confocal microscopy in NF155 paranodopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:1061-1068.
 - 36) Franques J, Chapon F, Devaux J, et al. Teaching neuroimages: cranial nerve hypertrophy in IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Neurology* 2017;88:e52.A
 - 37) Machida A. Exophthalmos and supraorbital bulging in anti-neurofascin-155 antibody-positive neuropathy. *Intern Med* 2023;62:315-316.
 - 38) Fehmi J, Davies AJ, Antonelou M, et al. Contactin-1 links autoimmune neuropathy and membranous glomerulonephritis. *PLoS One* 2023;18:e0281156.
 - 39) Le Quintrec M, Teisseyre M, Bec N, et al. Contactin-1 is a novel target antigen in membranous nephropathy associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Kidney Int* 2021;100:1240-1249.
 - 40) Kadoya M, Kaida K, Koike H, et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol* 2016;301:16-22.
 - 41) Zhang X, Zheng P, Devaux JJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-NF155 IgG4 in China. *J Neuroimmunol* 2019;337:577074.
 - 42) Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain* 2016;139:2617-2630.
 - 43) Pascual-Goñi E, Fehmi J, Lleixà C, et al. Antibodies to the Caspr1/contactin-1 complex in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 2021;144:1183-1196.
 - 44) Koga M, Maeda T, Shimizu F, et al. Autoantibodies against contactin-associated protein 1 and complexes of paranode-specific proteins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Exp Neuroimmunol* 2023;14:116-121.
 - 45) Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017;140:1851-1858.
 - 46) Xie C, Wang Z, Zhao N, et al. From PNS to CNS: characteristics of anti-neurofascin 186 neuropathy in 16 cases. *Neurol Sci* 2021;42:4673-4681.
 - 47) Liu B, Zhou L, Sun C, et al. Clinical profile of autoimmune nodopathy with anti-neurofascin 186 antibody. *Ann Clin Transl Neurol* 2023. (Online ahead of print.)
 - 48) Stengel H, Vural A, Brunder A-M, et al. Anti-pan-neurofascin IgG3 as a marker of fulminant autoimmune neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e603.
 - 49) Fehmi J, Davies AJ, Walters J, et al. IgG1 pan-neurofascin antibodies identify a severe yet treatable neuropathy with a high mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:1089-1095.
 - 50) Zhang X, Kira JI, Ogata H, et al. Anti-LGI4 Antibody is a novel juxtapanodal autoantibody for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200081.
 - 51) Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 2016;353:179-184.
 - 52) Oh S, Mao X, Manfredo-Vieira S, et al. Precision targeting of autoantigen-specific B cells in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis with chimeric autoantibody receptor T cells. *Nat Biotechnol* 2023 (Online ahead of print)

Abstract

The significance of autoantibodies against nodal and paranodal proteins in autoimmune nodopathies

Hidenori Ogata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kyushu University Hospital

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is recognized as a syndrome caused by multiple pathologies. Since the 2010s, it has been clarified that autoantibodies against membranous proteins localized in the nodes of Ranvier and paranodes are positive in subsets of CIDP patients, leading to proposing a new disease concept called autoimmune nodopathies, which is independent of CIDP, in the revised international CIDP guidelines. This article reviews the significance of these autoantibodies, especially anti-neurofascin 155 and anti-contactin 1 antibodies, which have been the most prevalent and achieved a higher degree of consensus.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:715-724)

Key words: autoimmune nodopathy, autoantibody, node of Ranvier, neurofascin, contactin 1