

## Combined central and peripheral demyelination の新規標的 : neurofascin

河村 信利<sup>1)</sup>

要旨：中枢、末梢神経の両者に炎症性脱髄をきたす一群として、中枢末梢連合脱髄症 (CCPD) がある。近年おこなわれた全国疫学調査ではオリゴクローナルバンド陽性率が低いなど、多発性硬化症とはことなる特徴が明らかとなった。CCPD の自己抗体検索において、一部の CCPD における標的部位がランビエ絞輪、傍絞輪部であり、本自己抗体が抗 neurofascin 抗体であることが判明した。CCPD ではその他の炎症性脱髄性疾患よりも高い抗 neurofascin 抗体陽性率を示した。一部の CCPD では中枢、末梢神経共通蛋白である neurofascin を標的とする自己抗体が関与し、連合性脱髄をきたす可能性が示唆された。

(臨床神経 2014;54:978-980)

Key words : 抗 neurofascin 抗体, 脱髄性疾患, 多発性硬化症, 中枢末梢連合脱髄症

## はじめに

基本的に多発性硬化症 (MS) や急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) は中枢神経選択的な、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) やギラン・バレー症候群 (GBS) は末梢神経選択的な炎症性脱髄性疾患と考えられる。一方で、以前より中枢神経障害をともなう CIDP や脱髄性末梢神経障害をともなう MS などの報告が散見され<sup>1)</sup>、ADEM の前向き観察研究において 43% に末梢神経病変の合併がみられたとの報告もある<sup>2)</sup>。このように急性や慢性に中枢神経、末梢神経の両者に非化膿性炎症性脱髄をきたす特異な一群は中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination; CCPD) と呼ばれるが、CCPD が単に MS や ADEM と CIDP や GBS の合併であるのか、中枢神経と末梢神経に共通する免疫学的機序による特異な疾患であるのかは不明である。CCPD の臨床像には不明な点が多いが、オリゴクローナルバンド陰性例が多く、同時に両側の視神経病変がみられるなどの点から、CCPD の中枢病変は MS とはことなる可能性が考えられている。このように CCPD では中枢、末梢神経系の両者に存在する抗原を標的とした異常免疫が病態に関与している可能性が考えられてきたが、その標的抗原は同定されていなかった。本稿では CCPD において新たに同定された抗 neurofascin 抗体およびその病態への関与の可能性について述べる。

## CCPD の臨床像

2007 年から 2011 年にかけて CCPD の全国疫学調査がおこなわれた。調査にもちいられた診断基準では、CCPD の疾患概念は同一症例に中枢神経と末梢神経の脱髄炎が生じる疾患で、感染症などの明らかな原因疾患を除外したものとした。

選択基準では MRI、電気生理検査などで客観的な脱髄を中枢神経系にみとめ、末梢神経では神経伝導検査において明らかな脱髄所見を 2 つ以上の神経にみとめることとした。38 例の CCPD 症例が確認され、平均発症年齢は 32.3 歳で女性に多く、CIDP よりも MS に類似する結果であった。重症度についてはピーク時には歩行不能となる重症例も多く、治療後も歩行不能であるなど後遺症をみとめる例が少なからずみられた。オリゴクローナルバンド陽性率は 7%、IgG index 上昇例は 15% 程度と MS にくらべて著明に低い結果であった。治療においては副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン大量療法が治療の中心であり、一定の効果がみられているが、インターフェロン-β の再発予防効果は低い結果であった。これらの調査結果から CCPD は MS ととも CIDP ともことなる臨床像を示し、特異な病態機序の存在が推測された。

## CCPD と抗 neurofascin 抗体

われわれは CCPD における新規自己抗体およびその標的部位の同定を試みた。ラットの坐骨神経上で CCPD 患者血清を一次抗体、抗ヒト IgG 抗体を二次抗体として患者血清の IgG 反応の標的部位の同定をおこなった。CCPD 症例では中枢、末梢神経組織のランビエ絞輪、傍絞輪部両者への IgG 反応をみとめた (Fig. 1)。イムノプロット法による検討において、CCPD ではラット大脳ライセート、坐骨神経ライセートともに血清 IgG 反応は 140~210 kD の部位に複数のバンドとして同定され、これらは neurofascin155 と一致した。さらにリコンビナント neurofascin 蛋白自体に対する反応性も確認された。CCPD 7 例やその他の炎症性脱髄性疾患を対象として、精製 neurofascin 蛋白をもちいた ELISA 法と neurofascin を細胞表面上に発現させた HEK293 細胞をもちいた免疫細胞

<sup>1)</sup> 河村病院神経内科 [〒 501-3144 岐阜市芥見大般若 1-84]  
(受付日 : 2014 年 5 月 23 日)

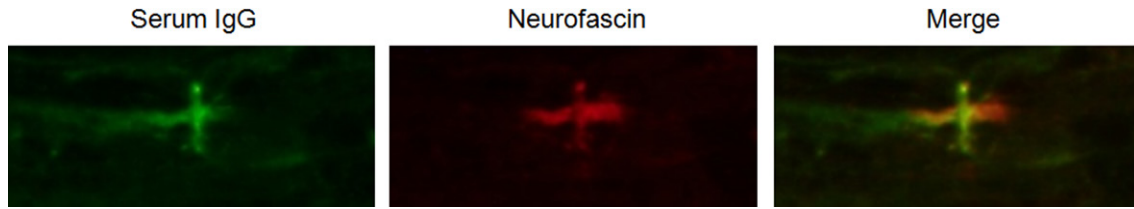


Fig. 1 CCPD 患者血清中の抗 neurofascin 抗体.

CCPD 患者血清中 IgG のラット坐骨神経縦断切片上における結合部位はランビエ絞輪、傍絞輪部に一致し、neurofascin の存在部位との重合がみられる。

染色法による血清中の抗 neurofascin 抗体の測定をおこない、CCPD における抗 neurofascin 抗体陽性率は 86% と、その他の脱髄性疾患よりも有意に高い値を示した。その中でも強陽性を示した症例では副腎皮質ステロイドの効果が不十分で、血漿交換がより有効であった。これらの結果から CCPD における標的抗原のひとつとして neurofascin が同定され、抗 neurofascin 抗体が CCPD の有用な biomarker となる可能性が示唆された。さらに、抗 neurofascin 抗体強陽性例における血漿交換療法の高い有用性から、本抗体が病態に関与している可能性が考えられた<sup>3)</sup>。

#### Axo-glial interaction の障害と脱髄性疾患

Neurofascin は中枢、末梢神経両者の絞輪、傍絞輪部に発現する膜貫通型蛋白であり、複数のサブタイプが存在する。Neurofascin155 は傍絞輪部のグリア側に存在し、neurofascin186 は絞輪部の軸索側に存在する。抗 neurofascin 抗体と脱髄性疾患については、最初に MS における抗 neurofascin 抗体の存在が報告された<sup>4)</sup>。近年では CIDP や GBS において頻度は低い (1~8%) もの、neurofascin, gliomedin, caspr-1, contactin-1 などランビエ絞輪、傍絞輪部構成蛋白に対する自己抗体の存在が相次いで報告され<sup>5)6)</sup>、axo-glial interaction の障害と脱髄の関連が注目されている。また MS や実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の検討においては、病理学的に脱髄に先行する neurofascin の発現障害<sup>7)</sup>や抗 neurofascin 抗体の受動免疫による EAE の増悪などが報告されている<sup>5)</sup>。Neurofascin は絞輪部における Na チャネルの集合維持、傍絞輪部における髓鞘と軸索の接合に必要な蛋白であり、われわれの検討結果と合わせて、CCPD におけるランビエ絞輪および傍絞輪部における neurofascin を標的とした自己抗体反応によるグリア接合部の離解および伝導障害とその後の脱髄性変化の可能性が考えられる。

#### 最後に

一部の CCPD では典型的な MS や CIDP とはことなり、ランビエ絞輪や傍絞輪部における中枢、末梢神経共通蛋白である neurofascin を標的とする自己抗体が関与し、中枢末梢神経連合性の炎症性脱髄をきたすことが示唆される。炎症性脱髄疾患の病態解明において、異常な自己免疫反応の標的部位のひとつとして axo-glial interaction が重要である可能性が考えられた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Huttegger K, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmun Rev* 2012;11:196-202.
- 2) Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005;65:1057-1065.
- 3) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81:714-722.
- 4) Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 2007;204:2363-2372.
- 5) Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012;79:2241-2248.
- 6) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013;73:370-380.
- 7) Howell OW, Palser A, Polito A, et al. Disruption of neurofascin localization reveals early changes preceding demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:3173-3185.

**Abstract****Neurofascin: A novel target for combined central and peripheral demyelination**Nobutoshi Kawamura, M.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Kawamura Hospital

Combined central and peripheral demyelination (CCPD) is a rare clinical entity characterized by inflammatory demyelination in both the central and peripheral nervous system. A recently conducted nation-wide survey revealed that clinical features of CCPD are atypical for multiple sclerosis, including an absence of oligoclonal immunoglobulin G bands in most CCPD cases. We found that autoantibody responses of CCPD target the nodes and paranodes of Ranvier in the brain and peripheral nerve tissues. We identified anti-neurofascin antibody in the serum from these CCPD patients. CCPD patients showed a significantly higher positive rate of anti-neurofascin antibody than the other limited form of inflammatory demyelinating diseases. Autoantibody responses targeting neurofascins, which are common proteins to the central and peripheral nervous system may play a pivotal role in combined demyelination in CCPD.

(Clin Neurol 2014;54:978-980)

**Key words:** anti-neurofascin antibody, demyelinating disease, multiple sclerosis, combined central and peripheral demyelination

---