

抗 *N*-methyl-D-aspartate 受容体脳炎の診断根拠となる 自己抗体の標的抗原

荒井 元美^{1)*}

Target antigen of the autoantibody required for the diagnosis of anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

Motomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital

(臨床神経 2021;61:405-406)

2020年9月22日

拝啓

抗 *N*-methyl-D-aspartate 受容体 (NMDAR) 脳炎患者の治療の参考にするため MEDLINE を検索し、本誌 60 巻 1 号に掲載された小澤明子氏らの「抗 *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎後に発症した薬剤抵抗性てんかんに対して、緩和的外科的治療が有用であった 2 症例」¹⁾ が見つかり、拝読致しました。薬剤抵抗性てんかんに対する外科的治療の有用性は理解できましたが、抗 NMDA 受容体脳炎の診断に大きな問題があると思います。2 例とも「入院時の血清・髄液検査において ELISA 法による抗 GluRε2 抗体や Gluδ2 抗体が陽性であり、抗 NMDA 受容体脳炎と診断した。」¹⁾ と書かれていますが、このいわば「広義の抗 NMDAR 抗体」は抗 NMDAR 脳炎の診断基準が要求している IgG 抗 GluN1 抗体²⁾ とは全く異なるもので、診断根拠にはなりません。

理解しやすくするため NMDAR のサブユニットの命名法を揃えて記述します。NMDAR は GluN1 (あるいは NR1) サブユニット 2 分子と GluN2A~GluN2D (NR2A~NR2D) サブユニット、あるいは GluN3A または GluN3B サブユニットからなるヘテロ四量体です³⁾。抗 NMDAR 脳炎についての Dalmau らの第一報では、培養細胞に GluN1 サブユニットの cDNA のみ、あるいは各種 GluN2 サブユニットの cDNA といっしょに遺伝子導入して発現させた、生体と同様の立体構造をもつ NMDAR (原著では「NR1/NR2B or NR1/NR2A/NR2B」) と結合する自己抗体の重要性が述べられていました²⁾。その翌年に発表された論文では、IgG 抗体が GluN1-GluN1 とも反応することなどから、抗原決定基は GluN1 サブユニットのアミノ末端ドメインに存在することが示されました⁴⁾。抗 NMDAR

脳炎の確定診断には、このような cell-based assay によって髄液中の IgG 抗 GluN1 抗体が検出されることが必須です²⁾。

小澤氏らが診断根拠とした「ELISA 法による抗 GluRε2 抗体や Gluδ2 抗体」は「広義の抗 NMDAR 抗体」ともいえますが、抗 NMDAR 脳炎の診断に必須とされる抗 NMDAR 抗体とは全くの別物です。GluRε2 は GluN2B サブユニットの別名で、GluN1 とヘテロ四量体を形成しますが、GluRε2 蛋白を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で特異性の高い抗 GluN1 抗体が検出されるはずがありません。また、GluRδ2 は GluN2D サブユニットの別名で、ホモ四量体を形成しますが GluN1 サブユニットとヘテロ四量体を形成することではなく、抗 GluN1 抗体が特異的に結合するとは考えにくいです。ELISA で測定される「広義の抗 NMDAR 抗体」は、抗 NMDAR 脳炎の診断に必要な抗 NMDAR 抗体つまり抗 GluN1 抗体ではない、と以前から指摘されてきました⁵⁾。抗 NMDAR 抗体の測定方法に十分注意する必要があることを再度強調したいと思います。

「臨床神経学」は MEDLINE にも収載されているので、日本語の本文を読めなくても図表と Abstract で内容を理解する人もいるはずですが、Abstract には「The cerebrospinal fluid was positive for anti-NMDA receptor antibodies。」¹⁾ と書かれているだけで抗体の測定方法は記載されていません。これでは診断に疑問をいただく手がかりもありません。論文発表から少し時間が経っていますが、NMDAR 脳炎の診断に必要な自己抗体についての誤解を指摘すべきであると考え、お手紙を差し上げました。

敬具

*Corresponding author: 聖隷三方原病院神経内科 [〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453]

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科

(Received September 21, 2020; Accepted October 31, 2020; Published online in J-STAGE on May 20, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001548

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

文 献

- 1) 小澤明子, 山崎峰雄, 戸田諭輔ら. 抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎後に発症した薬剤抵抗性てんかんに対して, 緩和的外科的治療が有用であった 2 症例. 臨床神経 2020;60:32-36.
- 2) Dalmau J, Armangue T, Planaguma J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019;18:1045-1057.
- 3) Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:383-400.
- 4) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 5) 飯塚高浩, 井島大輔, 金子淳太郎ら. 抗 NMDA 受容体脳炎における臨床スペクトラムと治療戦略: 現状と問題点. 臨床神経 2014;54:1098-1102.