

PRESS RELEASE (2025/10/07)

コンタクチン関連蛋白質 1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーの特徴を解明

早期診断・治療選択に役立つことを期待

ポイント

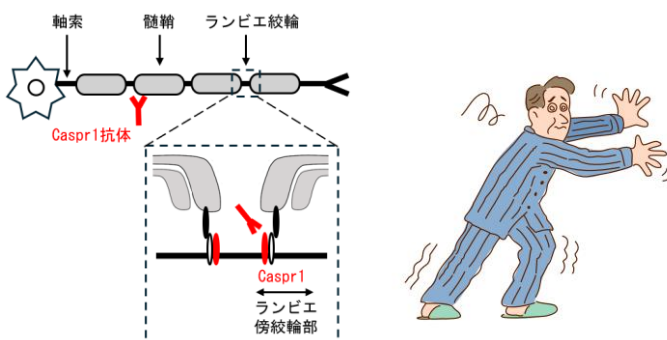
- ① コンタクチン関連蛋白質 1 (contactin-associated protein 1、Caspr1) 抗体陽性自己免疫性ノドパチーは手足の筋力低下やしびれ感をきたしますが、非常にまれな疾患であり、症状の特徴は十分にわかっていません。
- ② 本研究では Caspr1 抗体測定系を確立し、世界最大規模の Caspr1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーの患者さんの臨床情報を収集・解析し、臨床的特徴や治療経過を明らかにしました。
- ③ より早期の診断と適切な治療介入に役立つことが期待されます。

概要

近年、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy、CIDP) (※1) の患者さんの一部で末梢神経のランビエ傍絞輪部 (図 1) に存在するタンパク質に対する自己抗体が陽性になることが明らかとなり、自己免疫性ノドパチーと命名されました。コンタクチン関連蛋白質 1 (contactin-associated protein 1、Caspr1) 抗体は自己免疫性ノドパチーの患者さんで検出される自己抗体の一つですが、世界的にも報告数が少なく、臨床像は十分に分かっていませんでした。また、抗体測定は一部の研究機関でしか行われていないため、疾患も十分に認知されていません。

九州大学大学院医学研究院神経内科学分野の磯部紀子教授、九州大学病院脳神経内科の緒方英紀助教、医学系学府博士課程の田代匠らの研究グループは、全国の複数の医療機関と共同で研究を行い、世界最大規模の Caspr1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーの患者さんを同定しました。詳細な臨床情報の解析により、特有の臨床像や検査所見、免疫治療への反応性が見られることを明らかにしました。今回の発見により、疾患の周知や早期診断、適切な治療介入に繋がることが期待されます。

本研究成果は、米国神経学会の学会誌「Neurology」に 2025 年 10 月 7 日 (火) 午前 6 時 (日本時間) に掲載されました。



研究チームからひとこと：

今回の多施設共同研究の成果により、Caspr1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーの疾患概念の確立が大きく前進しました。今後はさらに発症メカニズムの解明を目指します。

図 1：末梢神経の構造と本疾患の患者像

末梢神経では長い軸索とよばれる線維が髄鞘と呼ばれる鞘 (さや) に巻かれて守られています。この髄鞘と髄鞘の間にはランビエ絞輪とよばれるくびれがあり、髄鞘が絶縁体としてはたらくことで電気的活動を効率よく伝えることができます。ランビエ絞輪のすぐ隣にある髄鞘の始まりの部分をランビエ傍絞輪部と呼び、髄鞘と軸索がしっかりと接着することで構造が安定化します。ランビエ傍絞輪部に存在する Caspr1 に対する自己抗体が産生され標的に結合すると、電気的活動を正常に伝えることができなくなり、手足の筋力低下やしびれ感をきたします。本疾患は、高齢発症で男性に多く、歩行障害や感覚性失調 (歩くときにふらつく、目を閉じるとまっすぐ立ってられない)、手のふるえも高頻度に見られます。

【研究の背景と経緯】

近年の研究により、従来 CIDP と診断されていた患者さんの一部で、末梢神経のランビエ傍絞輪部に存在するタンパク質に対する自己抗体が次々に発見されるようになり、それらの自己抗体が陽性の一群は自己免疫性ノドパチーという新たな疾患名へ分類されることとなりました。自己免疫性ノドパチーの患者さんでは、CIDP において有効な免疫グロブリン療法（※2）への治療効果が乏しいことが知られており、診断と治療選択の両面から自己抗体の測定は有用であると考えられます。しかしながら、疾患は十分に認知されておらず、抗体測定が一部の研究機関でしか行われていないこともあり、未診断例も存在することが予想されます。

Caspr1 抗体は自己免疫性ノドパチーの患者さんで検出される自己抗体の一つです。Caspr1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーは世界でもこれまで 10～20 例程度の報告しかなく、臨床像は十分に明らかになっていませんでした。

【研究の内容と成果】

私たちは、ELISA 法（※3）や免疫組織化学染色法（※4）を用いた Caspr1 抗体測定系を確立しました。本研究では、全国の CIDP 患者さんを対象に血液中の Caspr1 抗体を測定し、世界最大規模となる 19 例の陽性例を同定しました。臨床情報を解析した結果、発症年齢は 64 歳（中央値）と高齢で、男性が多いことがわかりました（14 例）。また、症状としては、手足の筋力低下やしびれ感の他に歩行障害やふるえの一種である振戦、ふらつき的一种である感覚性失調を高頻度に呈することがわかりました（表）。脳脊髄液検査では蛋白濃度が非常に高く（249 mg/dL、中央値）、神経伝導検査（※5）では明確な伝導遅延が見られました。

	症状を有する割合
脳神経麻痺（％）	7/19（37％）
筋力低下（％）	19/19（100％）
歩行障害（％）	19/19（100％）
振戦（％）	12/19（63％）
感覚性失調（％）	16/19（84％）
異常感覚（％）	18/19（95％）
自律神経症状（％）	7/19（37％）

表 Caspr1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーの臨床的特徴

Caspr1 抗体の IgG サブクラス（※6）解析を行うと主に IgG4 が上昇しており、CIDP の第一選択治療（※7）のうち免疫グロブリン療法で症状が改善する患者さんの割合が低いことがわかりました（図 2）。19 例全例で免疫治療が施行されましたが、免疫グロブリン療法のみで症状の改善を維持できた症例は 1 例のみで、残りの 18 例では第一選択治療の中で治療法の変更や複数の治療法の併用が行われていました。免疫治療によって症状が改善すると Caspr1 抗体も低下し、患者さんによっては陰性化することを明らかにしました。

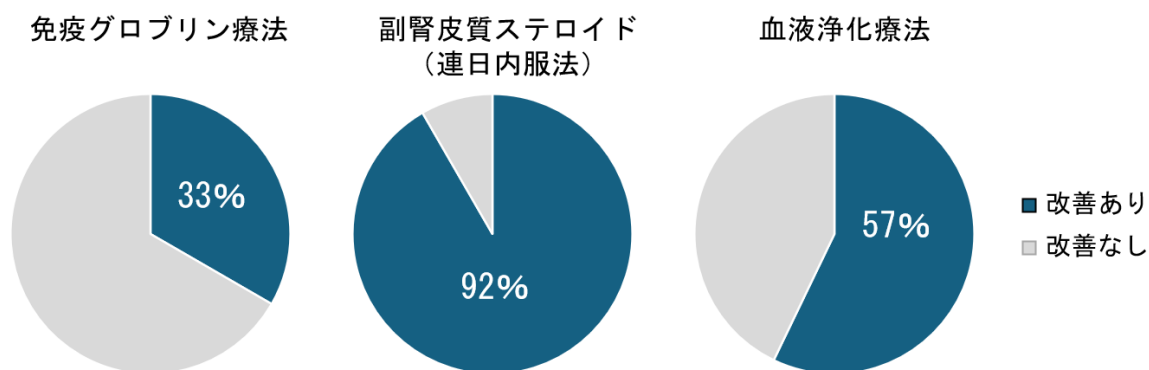


図2 各治療法で症状が改善した患者さんの割合

【今後の展開】

本研究によって、Caspr1 抗体陽性自己免疫性ノドパチーの患者さんは、わが国でも決してまれではないことがわかりました。臨床像が明らかになったことで、本疾患が疑われる場合には積極的な抗体測定が推奨されます。また、本疾患が世に広く知られることで、患者さんをより早期に診断し、早期に適切な治療を行うことができるようになります。今後は、発症メカニズムの解明や最適な治療法の開発が期待されます。

【用語解説】

(※1) CIDP・・・免疫機能の異常により末梢神経の髄鞘が障害され、進行性または再発性に手足の筋力低下やしびれ感をきたす希少疾患。

(※2) 免疫グロブリン療法・・・健康な人の血液から集めた免疫グロブリンから作られた製剤を患者さんに点滴する治療法。免疫機能を調整する働きがあり、CIDP の第一選択治療の一つ。

(※3) ELISA・・・抗原（標的）に結合した抗体を酵素反応により検出する方法。

(※4) 免疫組織化学染色・・・抗体を用いて細胞や組織に存在する抗原を検出する方法。

(※5) 神経伝導検査・・・手足の末梢神経を皮膚の上から電氣的に刺激し、電氣的活動を記録する方法。この検査によって末梢神経の障害の有無や障害部位を知ることが可能。

(※6) IgG サブクラス・・・ヒトでは、免疫グロブリンの一種である IgG には IgG1～IgG4 の 4 つの種類がある。IgG4 は補体や Fcγ 受容体への結合が弱いため、IgG4 が病原性を示す疾患では免疫グロブリン療法の効果が低い。

(※7) CIDP の第一選択治療・・・免疫グロブリン療法、副腎皮質ステロイド、血液浄化療法の 3 つの治療法。CIDP ではこの 3 つの治療法は同等に有効であるとされ、まず選択すべき治療法として推奨されている。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20K16602、JP24K10644)、AMED 研究費 (JP23ek0109547) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Neurology

タイトル：Clinical, Electrophysiologic, and Pathologic Features of Anti-Contactin-Associated

Protein 1 Autoimmune Nodopathy

著者名：Takumi Tashiro, Hidenori Ogata, Yuki Fukami, Guzailiayi Maimaitijiang, Hitoshi Hayashida, Kazushi Deguchi, Yasuhiro Hamada, Yuko Ito, Masahiro Kanai, Atsuko Katsumoto, Ryota Kishi, Michiaki Koga, Takashi Kurokawa, Akira Machida, Masahito Mihara, Noriyuki Miyae, Yasuko Mori, Ichiro Naba, Yoshiharu Nakae, Akiko Nakamura, Hirotake Nishimura, Tomoko Okamoto, Etsuji Saji, Ryota Satake, Kenji Sekiguchi, Masahiro Shibuya, Manabu Shimoda, Takayoshi Shimohata, Yuki Takeda, Kenta Taneda, Toshiyuki Tezuka, Masaya Togo, Takuya Uehara, Keiji Yamaguchi, Nobuaki Yoshikura, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira, Haruki Koike, Masahisa Katsuno, Noriko Isobe.

DOI：10.1212/WNL.000000000000214143

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学病院 脳神経内科 助教 緒方英紀（オガタヒデノリ）

TEL：092-642-5340 FAX：092-642-5352

Mail：shinkein@med.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp