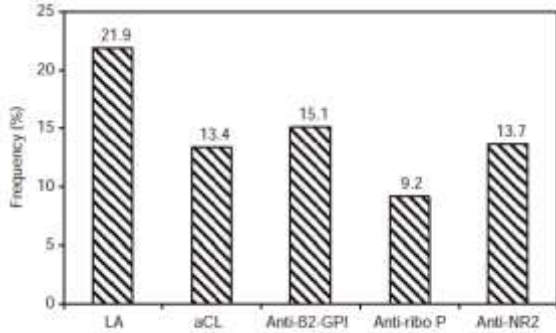


# NPSLE 4. 自己抗体

- 抗NMDAR抗体
- 抗Ribosomal P抗体
- 抗AQP4抗体
- 抗AECA抗体, 抗MAP2抗体, 抗suprabasin抗体

# Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus

[Ann Rheum Dis 2011;70:1726-32.]



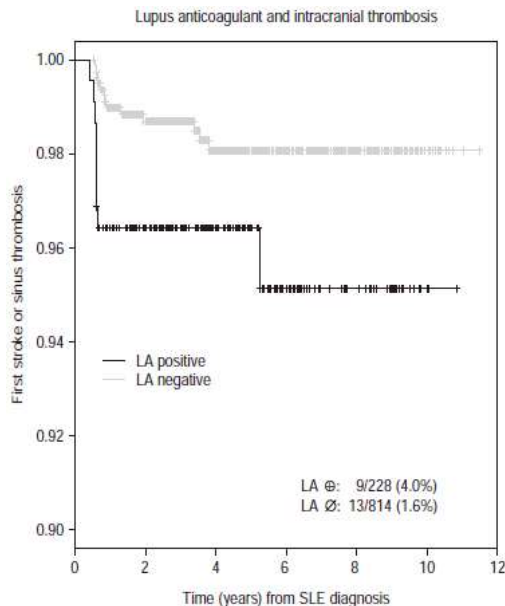
▲ ベースラインにおける各抗体の陽性率

**Table 4** The association between autoantibodies and the time to specific neuropsychiatric manifestations as indicated by HR (95% CI)

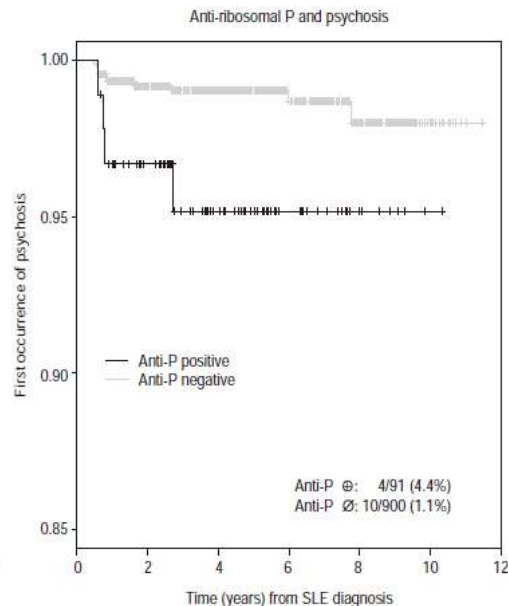
	LA	aCL	Anti-β <sub>2</sub> -GPI	Anti-β <sub>2</sub> -GPI or aCL or LA	Anti-ribosomal P
Any cerebrovascular event (model B)	1.84 (0.92–3.68)	1.25 (0.52–3.02)	1.14 (0.48–2.76)	1.26 (0.69–2.30)	–
Stroke or sinus thrombosis (model B)	<u>2.54 (1.08–5.94)</u>	0.65 (0.15–2.78)	0.27 (0.04–2.04)	1.25 (0.58–2.72)	–
Psychosis (model B)	–	–	–	–	<u>3.92 (1.23–12.50)</u>

aCL, anticardiolipin antibody; anti-β<sub>2</sub>-GPI, anti-β<sub>2</sub> glycoprotein I antibody; LA, lupus anticoagulant.

▲ ベースラインのLAでSLE由来脳内血栓症, 抗Ribosomal P抗体でSLE由来Psychosisのリスクが予測される。



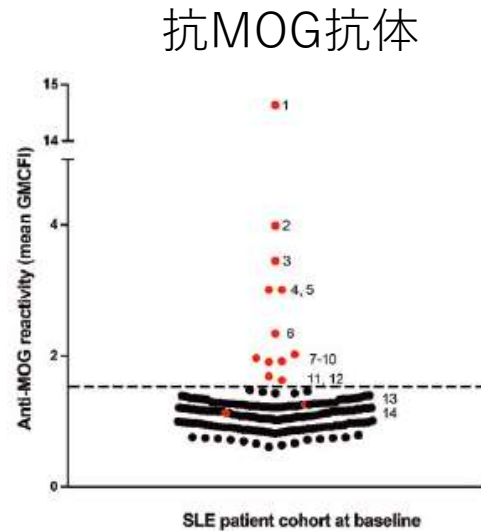
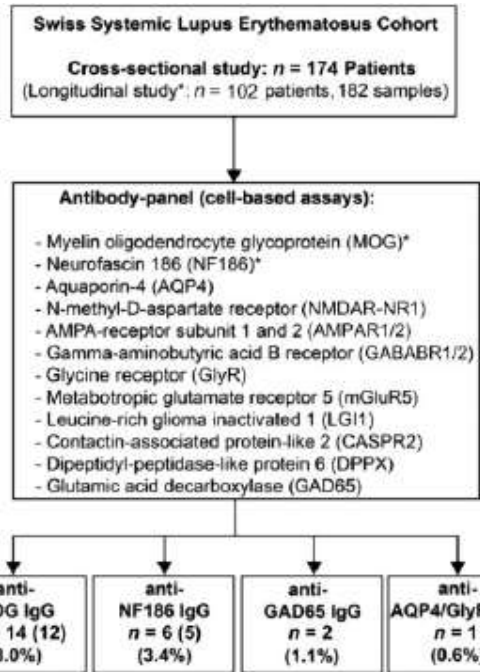
▲ LAと初回脳内血栓症の発生



▲ 抗Ribo-P抗体と初回Psychosisの発生

- 新規診断SLE 1047名の血清抗体を測定し, 最長10年間のNP eventの発生予測について前向き検討した。
- 血清自己抗体 (5種)をbaselineで測定:  
lupus anticoagulant (LA), 抗カルジオリピン抗体 (aCL), 抗β<sub>2</sub>-GPI抗体, 抗Ribosomal P抗体, 抗NR2 GluR抗体
- 495人/1047 (47.3%) で1つ以上のNP eventが発生. SLE由来のNP event 15.4% (model A: most stringent), 28.2% (model B: least stringent). Cox比例ハザードモデルで解析。
- **LA**がSLE由来(model B)の脳内血栓症と関連 [HR 2.54, 95% CI 1.08 to 5.94].
- 抗**Ribosomal P**抗体がSLE由来(model B)のPsychosisと関連 [HR 3.92, 95% CI 1.23 to 12.5, p=0.02].
- 他の抗体にNP eventの予測リスクはなかった。

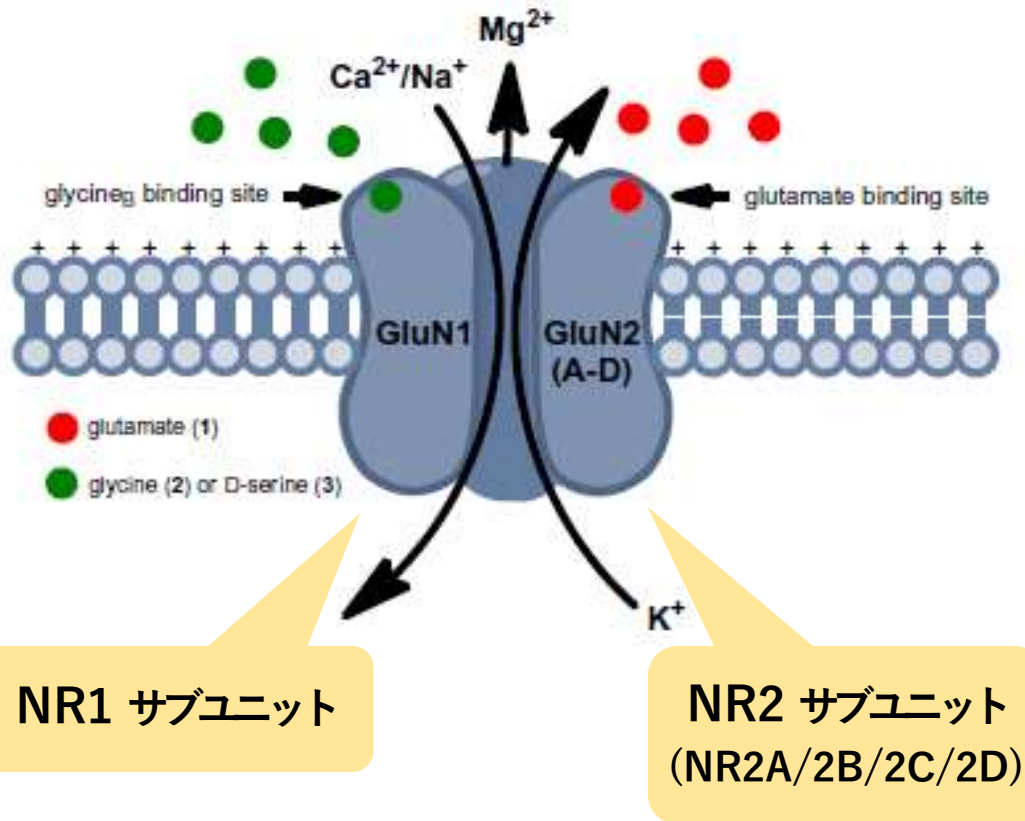
# Association of antibodies against myelin and neuronal antigens with neuroinflammation in systemic lupus erythematosus [Rheumatology 2019;58:908-13.]



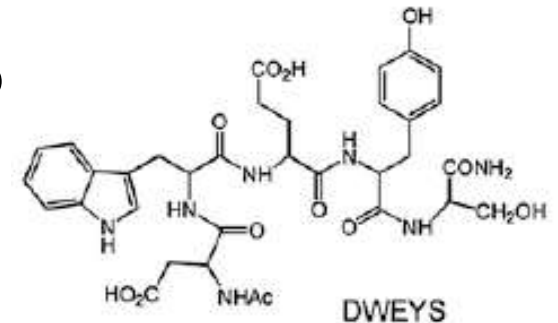
- Swiss SLE Cohort Studyの174人の血清抗体を測定.
- 抗NS (nervous system) 抗体 [12種類]:
  - MOG** (anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein), **NF186** (neurofascin 186), **AQP4**, **NMDAR-NR1**, **AMPA1/2**, **GABABR1/2**, **GAD65** (glutamate decarboxylase 65), **GlyR** (glycine receptor), **CASPR2** (contactin-associated protein-like 2), **LGI1** (leucine-rich glioma-inactivated 1), **mGluR5** (metabotropic glutamate receptor 5), **DPPX** (dipeptidyl-peptidase-like protein 6)
- 抗NS抗体はSLEの13.2% (23人/174) で陽性 (NP不問) [MOG (n14), NF186 (n6), GAD65 (n2), AQP4/GlyR (n1)]
- 抗NS抗体 (特に抗MOG抗体)はNPSLE発症と関連する: 抗体陽性の 56.5% (13人/23), 抗体陰性の13.9% (21人/151) でNPSLE発症 [chi-square test,  $P < 0.0001$ ].
- 抗体関連のsyndromeは8/23人で認めた. 特に抗MOG抗体はNPSLEと有意に関連する(脱髄を示唆する juxtacortical lesion).

# 抗NMDAR抗体 (抗NR2抗体)

NMDA型グルタミン酸受容体  
(NMDA: N-Methyl-D-Aspartate)

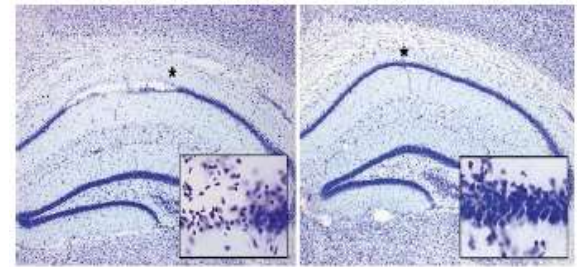
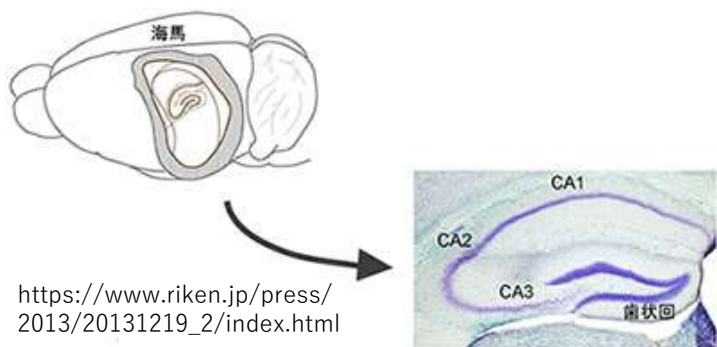
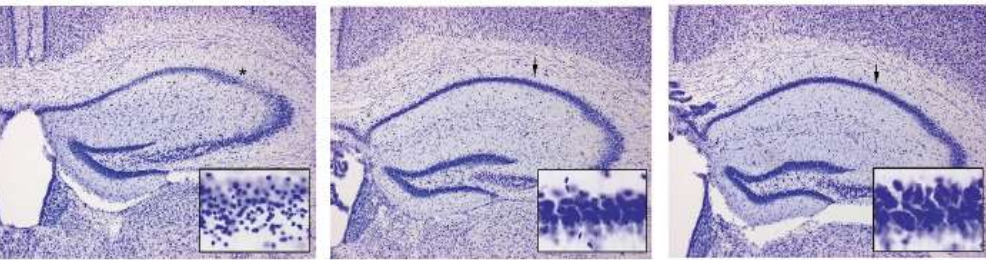
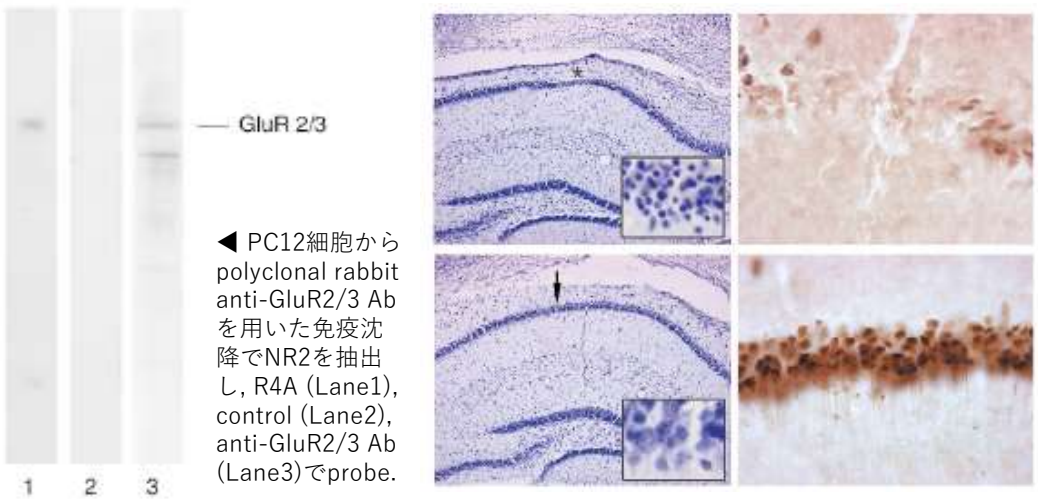


- グルタミン酸受容体 (GluR)には、イオンチャネル型 (NMDA型, AMPA型, カイニン酸型) と代謝型がある.
- イオンチャネル型GluRには、18種類のsubunit ( $\epsilon$ 1-4,  $\zeta$ 1,  $\chi$ 1-2...)があり、細胞外にN末端が、3回膜貫通部を経て細胞内にC末端がある.
- NMDA型GluRは4量体で、NR1 (GluR  $\zeta$ 1:必須subunit) とNR2 (NR2A/2B/2C/2D; GluR  $\epsilon$ 1-4)からなる.
- NMDA型GluRは中枢神経系全般に分布し、とくに **海馬・大脳皮質・脊髄**に広く分布する.
- 抗NR2抗体は、NR2A, NR2Bの細胞外domainのconsensus sequence (DWAYS)を認識し、dsDNAとcross reactする.



# A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus

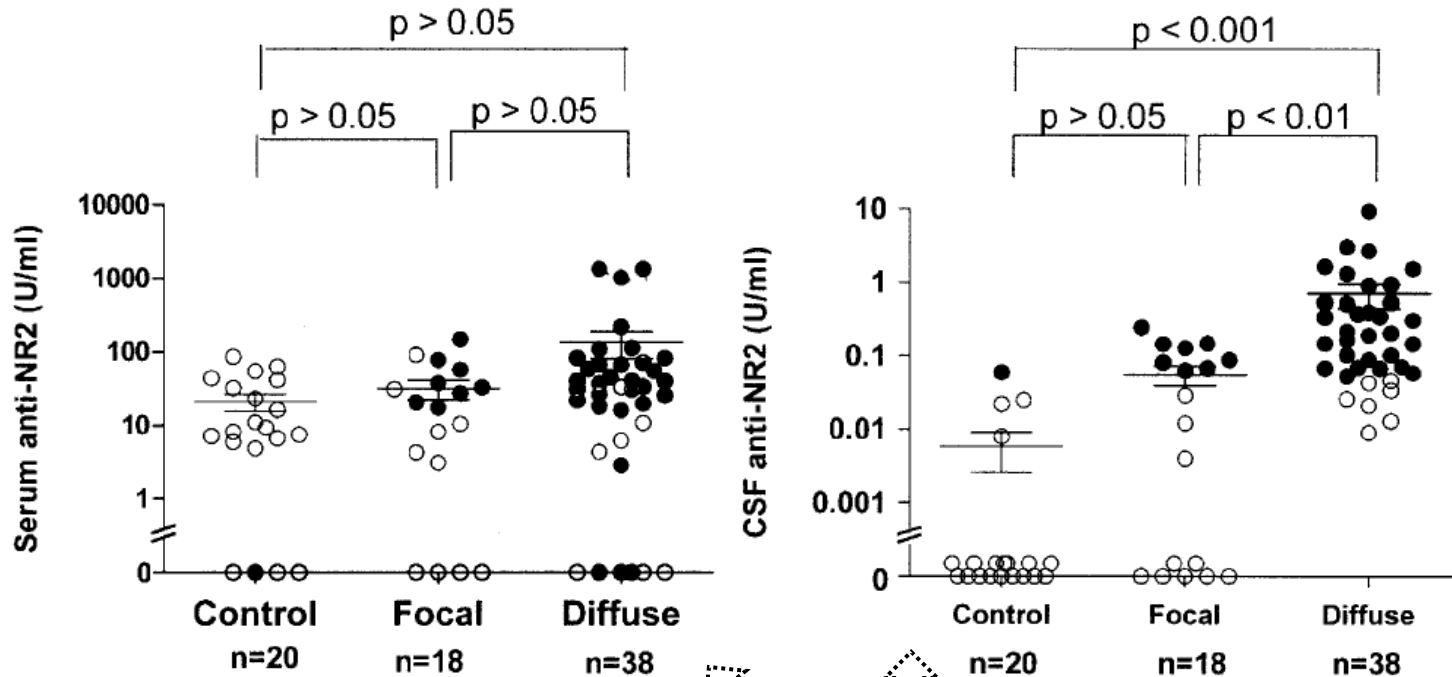
[Nat Med. 2001;7:1189-1193.]



- Diamondらは, human IgGと結合した phosphorylcholineでBALB/cを免疫し, dsDNAとaffinityの高いmAb (R4A)を得た [JEM. 1991;173:287-96].
- R4A anti-DNA Abに結合するアミノ酸motifとしてDWEYS (D/E-W-D/E-Y-S/G)を同定した [PNAS 1997;94:1955-60].
- DWEYSはNR2サブユニット (NR2A, NR2B) 細胞外domainのconsensus sequenceである.
- R4A anti-DNA Abは, NR2を認識した. R4Aをmouseに投与すると海馬細胞が障害され, vitroでは神経細胞をapoptosisに至らせる.
- SLE患者のCSFはanti-peptide Abを含み, 神経細胞をapoptosisに至らせ, マウス海馬を障害する.
- SLEの自己抗体がDNAとNMDARとcross-reactし, CSFに入ると非血栓性・非血管炎性 CNS病変を呈する病態が示唆された.

# Association of Cerebrospinal Fluid Anti-NR2 Glutamate Receptor Antibodies With Diffuse Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus

[Arthritis Rheum. 2008;58:1130-5.]



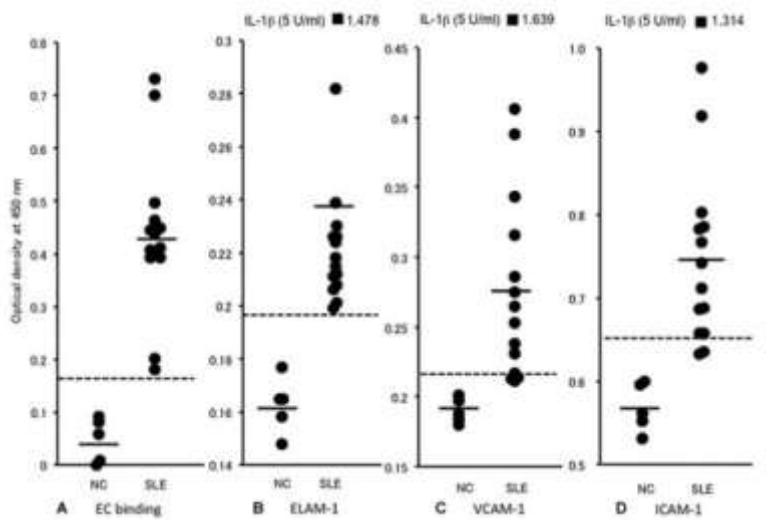
●: CSFの抗NR2抗体価がCtrl平均を3SD以上超えるサンプル

Diagnosis	No. of patients
SLE	56
Diffuse NPSLE	38*
Acute confusional state	16
Anxiety disorder	2
Cognitive dysfunction	7†
Mood disorder	9
Psychosis	4
Focal NPSLE	18‡
Cerebrovascular disease	6
Demyelinating syndrome	1
Headache	2
Movement disorder	1
Seizure disorder	7
Polyneuropathy	1
Non-SLE controls	20§

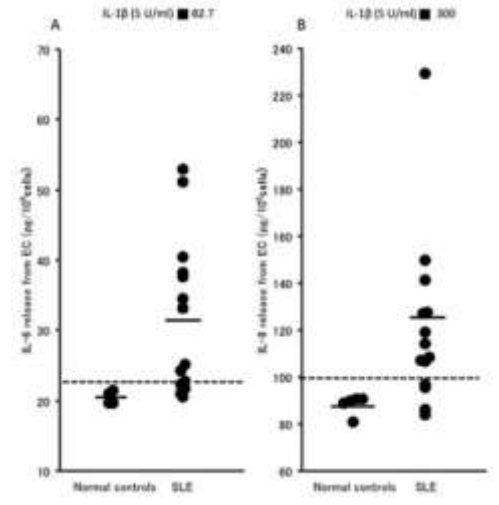
- 血清/髄液の抗NR2抗体をELISAで測定
- Diffuse NPSLE (n=38, psychiatric: 急性昏迷状態, 不安障害, 認知機能障害, 気分障害, Psychosis)
- Focal NPSLE (n=18, neurologic: CVD, 脱髄, 頭痛, 不随意運動, 痙攣, ポリニューロパチー)
- Ctrl (n=20, 非炎症性神経疾患)
- 髄液の抗NR2抗体値はdiffuse NPSLEで有意に高かった.
- diffuseの81.8%, focalの44.4%でCtrl平均+3SD以上 (p=0.012)
- 血清の抗NR2抗体価は関連がないことが重要.

# IgG Anti-NR2 Glutamate Receptor Autoantibodies From Patients With Systemic Lupus Erythematosus

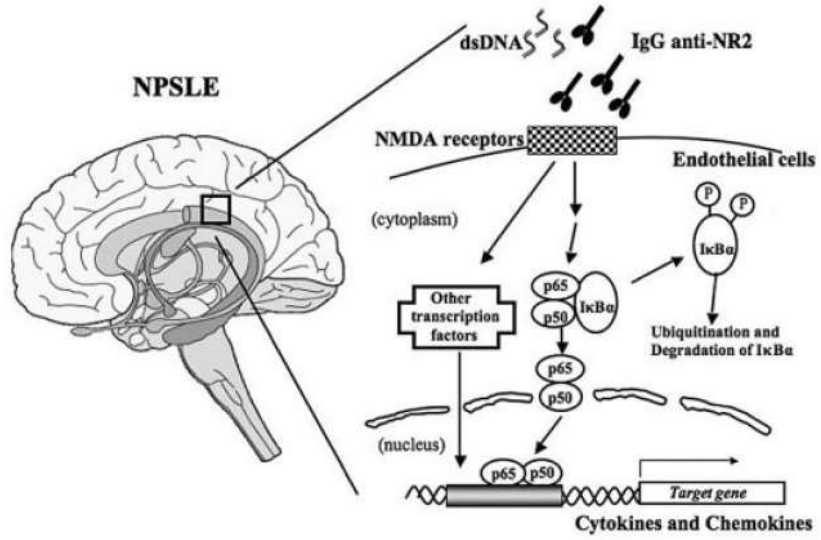
Activate Endothelial Cells [Arthritis Rheum. 2013;65:457-63.]



▲ 患者血清抗NR2抗体を非固定内皮細胞(EC)に加えA 結合, B 4hr後のELAM-1発現, C 8hr後のVCAM-1発現, D 24hr後のICAM-1発現. 破線はNC平均+3SD



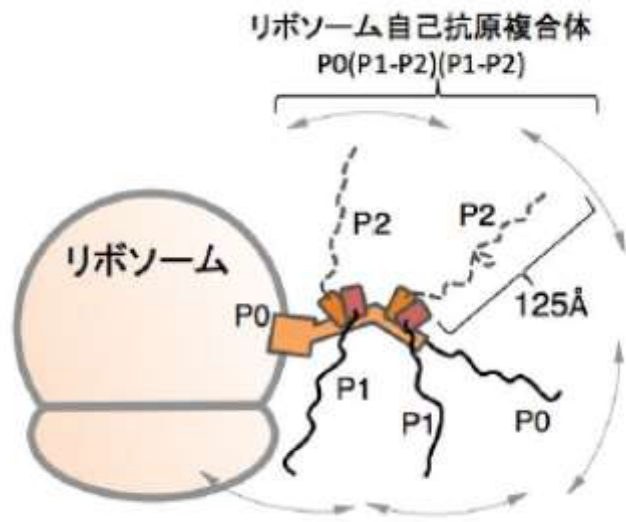
▲ 患者血清抗NR2抗体をECに加え24hr後のA IL-6, B IL-8の産生. 破線はNC平均+3SD.



◀ NPSLEの模式図. dsDNAと cross-reactする抗NR2抗体は, NMDA receptorを活性化し, NF-kBシグナルを介して内皮細胞を活性化する.

- BBBにおける内皮細胞 (EC) に対する抗NR2抗体の作用検討.
- 14人SLE患者血清由来の抗NR2抗体をpurifyしてECに加えると, ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1の発現, IL-6, IL-8の産生が亢進した.
- 抗NR2抗体はECのCytoplasmic IκBaを分解し, NFκBの活性化が示唆された.
- 抗NR2抗体が内皮細胞に炎症を惹起しBBBに影響を与えるかもしれない.

# 抗Ribosomal P抗体 (Rib-P)



[内海利男, 2015年度科研費報告書 (15K14472)より]

- RibosomeのP蛋白は真核生物ではP0(P1-P2)<sub>2</sub>の5量体で, C末端部位が触手のようにふるまう(P stalk).
- 抗Rib-P抗体の対応抗原は P0, P1, P2のC末端であり, heteroな抗体である.
- 抗Rib-P抗体はNSPAと交差反応し, NSPAの機能を阻害する [JEM 2007;204:3221-34.].
- 海馬のNSPAと反応し, NMDARにも影響し, 認知機能を障害する [A&R 2015;67:1598-1610.].

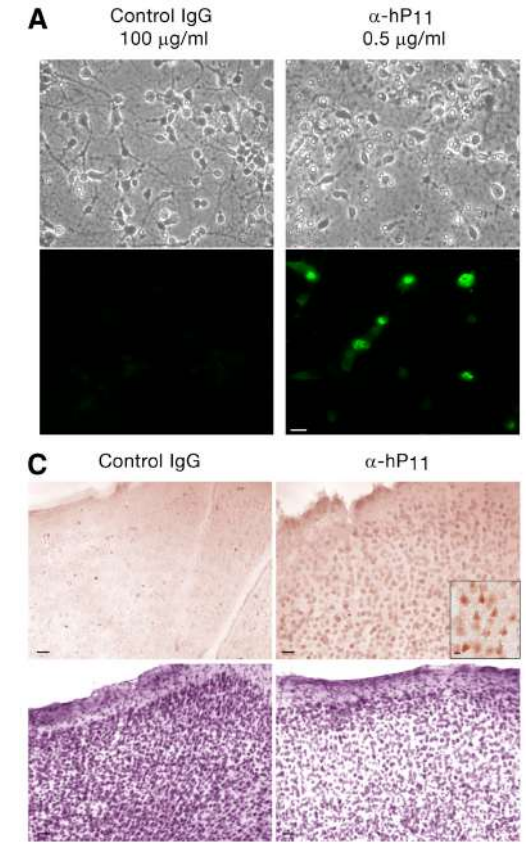
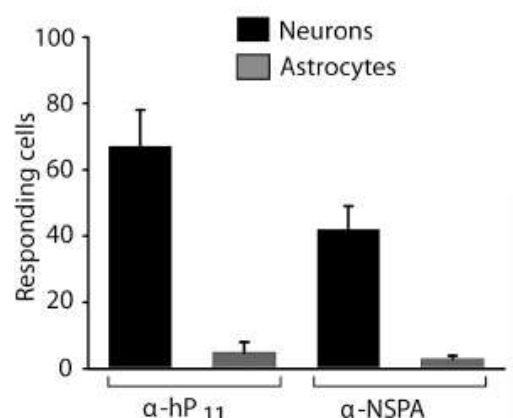
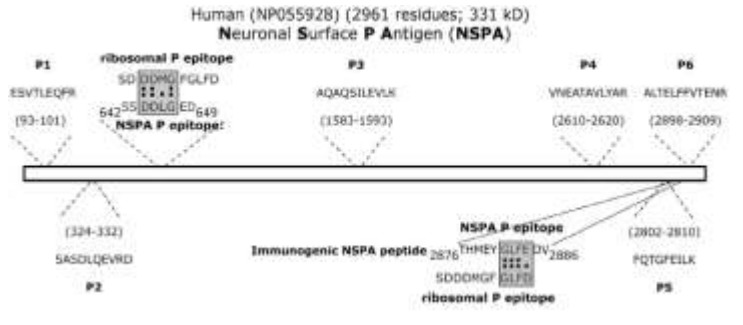
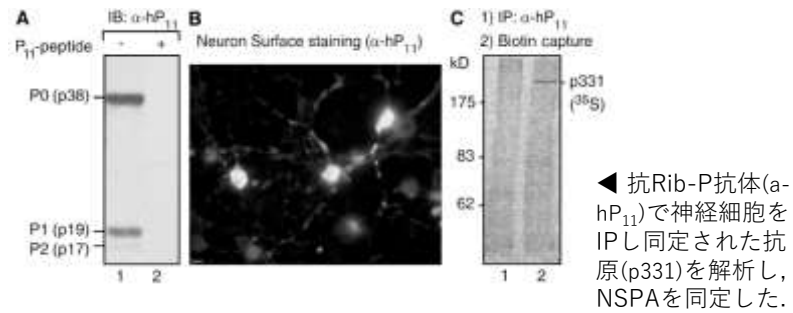
- SLEにおける陽性率は低い(12-20%)が, 特異度は高い(>90%). Asianに多い.
- NPSLE(特にpsychosis)とループス腎炎, ループス肝炎と関連がある.
- 国際的メタ解析では抗Rib-P抗体の診断価値は限定的とされた [A&R 2006;54:312-24.].
- SLE患者1047人の前向き研究では, Psychosis (NPSLE) の発症リスクとして抽出された [HR 3.92]. [ARD 2011;70:1726-32.]



# Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis

[J Exp Med 2007;204:3221-34.]

- 抗Ribo-P抗体に対応抗原としてNSPAを同定.
- 抗Ribo-P抗体は神経細胞をapoptosisに至らせる.



▲ (A) α-hP<sub>11</sub>を神経細胞に添加し48h 培養したところ、apoptosisの亢進を認める(蛍光= activated caspase-3)

(C) ラット脳皮質にα-hP<sub>11</sub>を注射し、24h後に病理組織作成。Activated caspase-3の免疫染色ではapoptosisが亢進し(上)、細胞密度は低下している(下)。

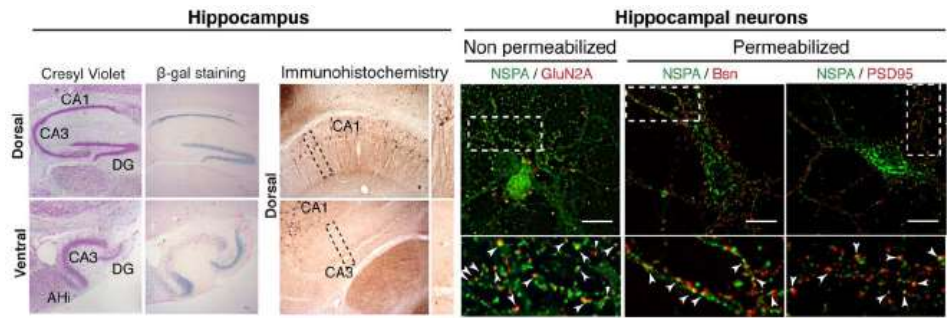
- 抗Ribo-P抗体とcross-react反応する神経組織の蛋白質を検索し、NSPA (neuronal surface P antigen)を同定した。
- NSPAは神経組織にのみ認める膜内在性蛋白質 (IMP)で、記憶・認知・感情に与する領域に優先的に分布している。
- 抗Ribo-P抗体を神経細胞に加えると、Ca<sup>2+</sup>流入が増大し、アポトーシスに至る。NSPAを発現しないAstrocyteは、抗Ribo-P抗体の影響を受けなかった。
- ラット脳に抗Ribo-P抗体を注射すると、神経細胞死が惹起された。
- これらの結果は、抗Ribo-P抗体の神経病原性の可能性を示している。

# Pathogenicity of Lupus Anti-Ribosomal P Antibodies

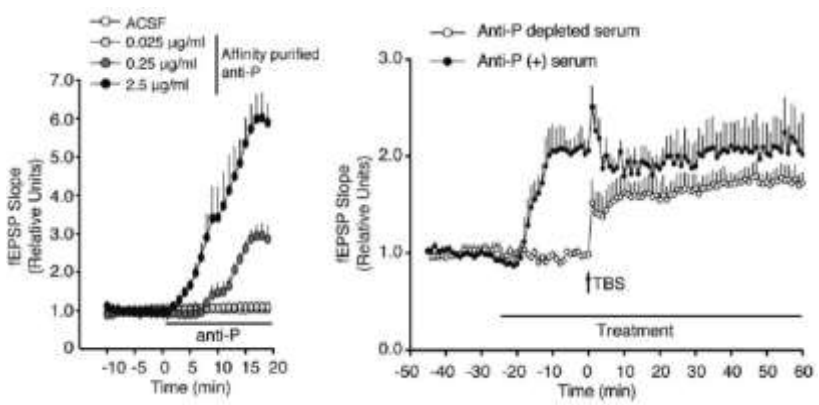
## Role of Cross-Reacting Neuronal Surface P Antigen in Glutamatergic Transmission and Plasticity in a Mouse Model

[Arthritis Rheumatol. 2015;67:1598-1610.]

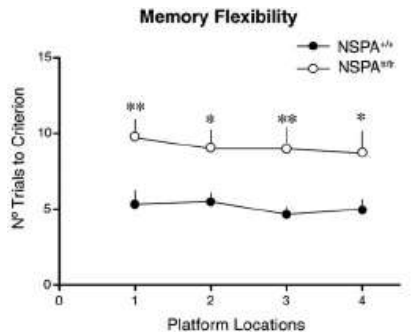
• 抗Ribo-P抗体がNSPAを介してAMPA/NMDAR活性に作用し、記憶障害に關与する。



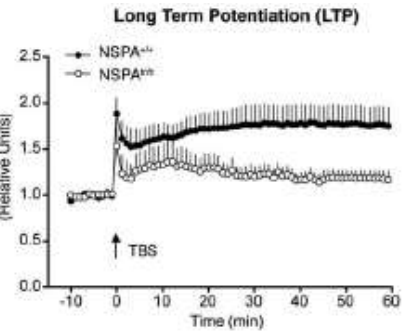
◀ NSPA-LacZ knockinマウス解析. (左) 海馬病理. NSPA (β-gal+, 免染)はCA1/腹側CA3/齒状回(DG)で発現する. (右) 海馬一次neuronの蛍光染色. NSPA (緑)はGluN2A, シナプス前Bassoon (Bsn), シナプス後PSD95と部分的に共局在する(▲).



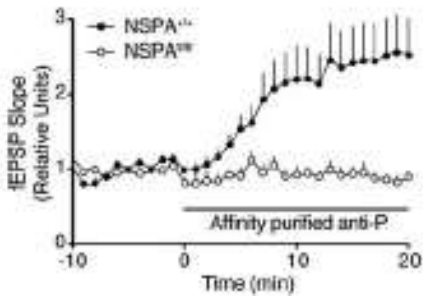
◀ 抗Ribo-P抗体は神経シナプスのGlu受容体を修飾する. (左) CA3-CA1シナプス経路のinput-output関係を光学的電位記録法で評価. Field EPSP (fEPSP) slopeはACSF (人工髄液; control)と比較して抗Rib-P抗体添加により亢進する. (右) 長時間 (20分)抗Rib-P抗体で前処置すると, fEPSPsが亢進し, TBS (theta-burst stimulation) によるLTPがみられなくなる.



▲ NSPA<sup>tr/tr</sup> knockinマウスで記憶障害を認める (memory flexibility tests).



▲ NSPA<sup>tr/tr</sup> knockinマウスで, CA1のTBSによるLTPが減弱する,



▲ NSPA<sup>tr/tr</sup> knockinマウスで, 抗Ribo-P抗体によるfEPSP亢進が消失する.

- NSPAは海馬CA1/腹側CA3/齒状回で発現し, シナプス後領域でNMDARと共局在する.
- 抗Rib-P抗体はCA1シナプス後伝達を増強し, AMPAR・NMDAR活性を増強する. 長時間(20分)抗体曝露後, LTP誘発がなくなる.
- NSPA knockinマウスは記憶障害を示し, AMPAR・NMDAR活性と長期増強(LTP)が低下し, 抗Ribo-P抗体曝露後のNMDAR活性増強がみられなくなる.
- 抗Rib-P抗体の標的であるNSPAが, 海馬の記憶に關連するGlu作動性シナプス伝達と可塑性に關与しすることが示された.
- 認知障害などのdiffuse NPSLE症状は, 抗Ribo-P抗体がNSPA, AMPAR, NMDARを共発現する部位に到達した際に発症しうる.

# Accuracy of Anti-Ribosomal P Protein Antibody Testing for the Diagnosis of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus

An International Meta-Analysis [Arthritis Rheumatol. 2006;54:312-24.]

Table 2. Summary results of the collaborative meta-analysis\*

Comparison	No. of studies	No. of subjects	Weighted sensitivity (95% CI)	Weighted specificity (95% CI)
NPSLE versus non-NPSLE	13	1,340	0.26 (0.15–0.42)	0.80 (0.74–0.85)
Psychosis and/or mood disorder versus non-NPSLE	12	1,024	0.27 (0.14–0.47)	0.80 (0.74–0.85)
Other diffuse neuropsychiatric manifestations versus non-NPSLE	12	1,034	0.24 (0.12–0.42)	0.80 (0.73–0.85)
Focal neurologic events versus non-NPSLE	13	1,110	0.29 (0.15–0.48)	0.80 (0.74–0.85)
All diffuse neuropsychiatric manifestations versus focal neurologic events	12	406	0.26 (0.14–0.43)	0.70 (0.50–0.84)
Psychosis and/or mood disorder versus other diffuse neuropsychiatric manifestations	12	228	0.28 (0.15–0.46)	0.75 (0.57–0.88)
Patients with psychosis and/or mood disorder versus all other lupus patients	12	1,322	0.27 (0.14–0.47)	0.80 (0.72–0.86)

- 1537人のSLE患者(combined standardized data)を対象としたinternational meta-analysis.
- SLE患者の血清抗Rib-P抗体に関する報告(immunoblotting, ELISA)をメタ解析(SROC).
  - NPSLEの診断 (vs non-NPSLE) …………… 感度26%, 特異度80%
  - Psychosis/気分障害 (vs non-NPSLE) …… 感度27%, 特異度80%
  - それ以外のDiffuseの病態について………… 感度24%, 特異度80%
- 血清抗Rib-P抗体はNPSLE診断感度は低い(特異度は高い). 病型弁別の有用性は乏しい.

# A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus

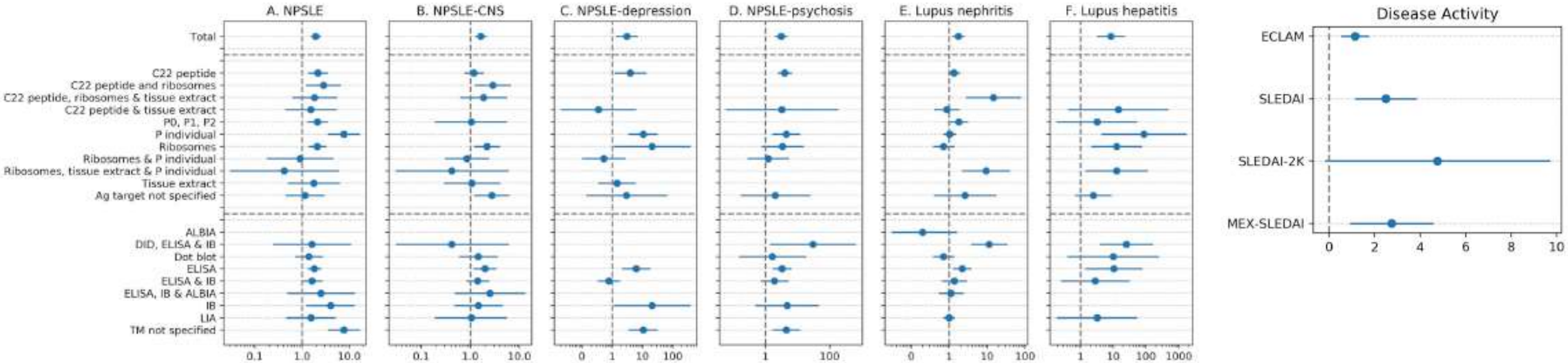
[Autoimmun Rev. 2020;19(3):102463.]

**Table 3**  
Pooled Odds Ratio for anti-Ribosomal P Antibodies: Study heterogeneity, and number of antibody target or assays examined stratified by SLE manifestation.

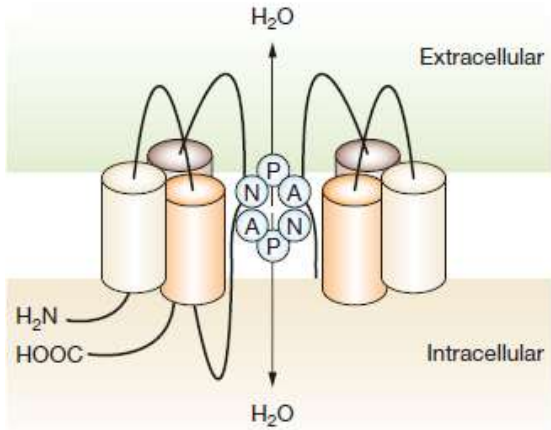
SLE manifestation	Studies (N)	Pooled OR (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	Antibodies or Combination of Targets (N)	Assays or Combination of Assays (N)
NPSLE (Combined)	60	1.95 (1.52, 2.50)	49.6**	10	7
CNS	18	1.64 (1.23, 2.18)	16.6	8	7
Depression	12	3.03 (1.32, 6.95)	64.0*	6	3
Psychosis	14	3.08 (1.94, 4.87)	23.7	5	5
Lupus Nephritis	24	1.55 (1.13, 2.14)	63.4**	7	8
Hepatitis	8	8.44 (3.16, 22.53)	28.8	5	5
Disease Activity	11	-	-	7	4
SLEDAI	6	2.47 (1.13, 3.81)	0.0	-	-
SLEDAI-2 K	2	4.76 (-0.19, 9.72)	92.9	-	-
MEX-SLEDAI	1	2.75 (0.91, 4.59)	-	-	-
ECLAM	2	1.14 (0.52, 1.75)	42.0	-	-

For heterogeneity, \*\* means  $p < .001$ , \* means  $p < .01$ .  
Abbreviations: CI, confidence interval; CNS, central nervous system; ECLAM, European Consensus Lupus Activity Measurement; I<sup>2</sup>, heterogeneity; N, number; OR, odds ratio; NPSLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLEDAI-2 K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; MEX-SLEDAI, Mexico- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

- 抗Rib-P抗体は測定系が統一されておらず, SLEの陽性頻度の幅(10-47%)に関係する.
- SLEの血清抗Rib-P抗体に関する62報のメタ解析. 多様な測定系からpooled ORを算出.
- 血清抗Rib-P抗体は, **NPSLE** [OR 1.95], **抑鬱** [OR 3.03], **Psychosis** [OR 3.06], **lupus腎炎** [OR 1.55], **lupus肝炎** [OR 8.44], 疾患活動性亢進のリスクを上げる.



# 抗AQP4抗体



[Nat Clin Pract Neurol. 2008r;4(4):202-14.]

- Aquaporin 4は水チャネル蛋白であり，中枢神経系ではastrocyteに限局して発現している（神経細胞には発現しない）。
- 抗AQP4抗体はNMOSD（視神経脊髄炎スペクトラム）で特異的であり，70-90%で認める。
- 抗AQP4抗体はNPSLEの3%で認め，脱髄病変をもつNPSLE患者の27%で認める。
- 抗AQP4抗体が数年陽性でもNMOSDを発症しないSLEもいる。

	NPSLE			NMOSD (n = 33)	SLE (n = 38)	Healthy controls (n = 106)	P†
	All (n = 108)	Without demyelination (n = 97)	With demyelination (n = 11)				
IgG anti-AQP-4 positive, no. (%)	3 (3)	0 (0)	3 (27)	27 (82)	0 (0)	0 (0)	0.0056
IgG anti-AQP-4 titer, median (min-max)	320 (160-10,240)	-	320 (160-10,240)	1,280 (40-20,480)	-	-	-

	NPSLE			NMOSD		SLE (n = 38)	Healthy controls (n = 106)	P†
	All (n = 108)	Without demyelination (n = 97)	With demyelination (n = 11)	IgG anti-AQP-4 negative (n = 6)	IgG anti-AQP-4 positive (n = 27)			
IgG anti-MOG positive, no. (%)	3 (3)	1 (1)	2 (18)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	<0.0001
IgG anti-MOG titer, median (min-max)	20 (20-40)	40 (40)	20 (20)	1,280 (80-20,480)	-	-	20 (20)	-

- NPSLE (n108), 非NPのSLE (n38), NMOSD (n33), HC (n106)の血清IgG型抗AQP-4抗体, 抗MOG抗体を測定。
- IgG **抗AQP4抗体**: NMOSD 27/33 (82%)で陽性. 脱髄所見のあるNPSLE 3/11 (27%)で陽性. 非脱髄型NPSLE, SLE, HCでは陰性。
- IgG 抗MOG抗体: AQP4陰性NMOSD 3/6 (50%)で高titer. 脱髄+NPSLE 2/11 (18%)で低titer+. 非脱髄型NPSLE 1/97 (1%)で低titer+. SLE, HCでは陰性。
- 脱髄型NPSLEで抗AQP4抗体, 抗MOG抗体は測定すべきだが, 脱髄型NPSLEの診断に使うのは難しい。

# 抗内皮細胞抗体 (AECA)

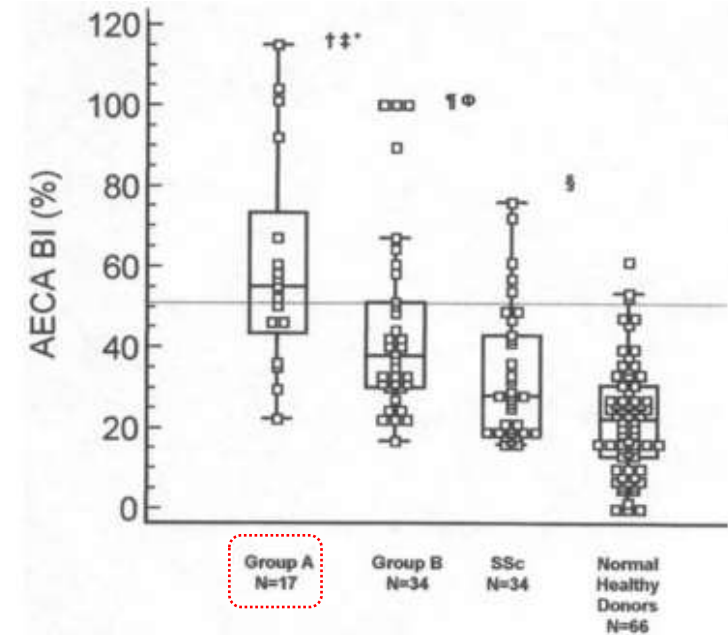
Autoantibody profile of patients with systemic lupus erythematosus grouped according to their psychiatric symptoms

Autoantibodies	Group A <sup>a</sup> (n = 17) No. (%)	Group B <sup>a</sup> (n = 34) No. (%)
AECA IgG <sup>b</sup>	11 (64.7)	10 (29.4)
Anti-GFAP IgG	2 (11.7)	6 (17.6)
Anti-Ro IgG	8 (47)	15 (44.1)
Anti-Ro52 IgG	6 (35.3)	6 (17.6)
Anti-La IgG	5 (31.2) <sup>c</sup>	9 (26.4)
Anti-dsDNA IgG	9 (52.9)	19 (55.9)
Anti-nucleosome IgG	12 (70.6)	27 (79.4)
Anti-CL IgG	3 (17.6)	4 (11.7)
Anti-CL IgM	2 (11.8)	8 (23.5)
Anti-β2-GPI IgG	3 (17.6)	5 (14.7)
Anti-β2-GPI IgM	3 (23)	7 (28)
Anti-P IgG	2 (11.8)	2 (5.9)

<sup>a</sup>Group A, patients with mood disorders and psychosis; group B, patients without psychiatric manifestations other than anxiety. <sup>b</sup>P = 0.03 on the  $\chi^2$  test; differences between groups A and B in other comparisons were not statistically significant. <sup>c</sup>Measured in 16 of 17 patients. AECA, anti-endothelial-cell antibodies; β2-GPI, β2 glycoprotein I; CL, cardiolipin; GFAP, glial fibrillar acidic protein; P, ribosomal P protein.

- 抗内皮細胞抗体 (AECA: anti endothelial cell antibody) は、内皮細胞抗原に対する抗体の総称。
- 血管炎患者で認めるが、対応抗原は十分に解っていない。
- Psychosisと気分障害のあるSLEの>60%で陽性であり、関連が疑われる (それらが無いSLEでは<30%)。

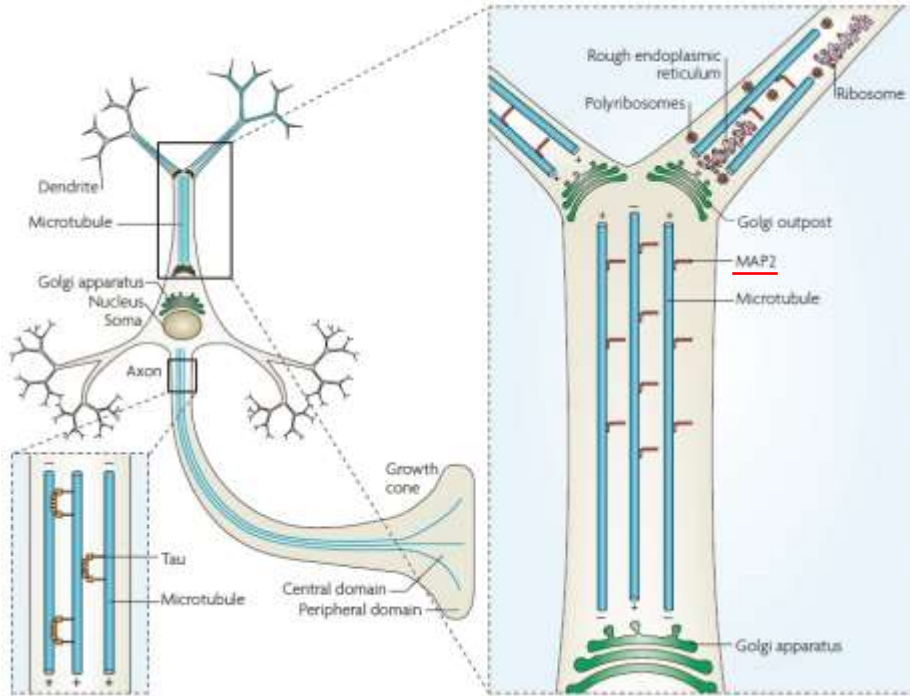
- 51人のSLE血清を検査。
- AECAはPsychosisと気分障害のあるSLE [Group A] 11/17 (64.7%) で陽性。
- 不安以外の精神症状のないSLE [Group B] 10/34 (29.4%) で陽性 (P = 0.03)。



- AECA binding index は Group Aで高値 (P = 0.03)。

[Arthritis Res. Ther. 2004;6:R366-72.]

# 抗MAP2抗体



[Nat Rev Neurosci. 2009;10(5):319-32.]

- MAP2 (Microtubule Associated Protein 2)は、神経細胞にのみ発現する微小管結合タンパク質。
- 抗MAP2抗体はNPSLE患者血清で認められる。
- CSFで陽性であれば、NP症状と強く関連する。
- 髄液抗MAP2抗体陽性例で、髄液抗Ribosomal-P抗体陽性であれば髄液IL-6も高い傾向にある。

Antibody category	SLE patients (n = 100)	Neurologic injury/disease control patients (n = 74)
EIA+/WB+	17 (17)†	3 (4)
EIA+/WB-	6 (6)	2 (3)
EIA-/WB+	11 (11)	11 (15)
EIA-/WB-	66 (66)	58 (78)

\*Values are the number (%) of patients. SLE = systemic lupus erythematosus; EIA = enzyme immunoassay; WB = Western blotting. †P = 0.028 versus neurologic injury/disease control patients, by Fisher's exact probability test.

- 血清中抗MAP2抗体をSLE 100人, 他神経疾患74人, HC 60人で比較。
- EIA+/WB+を陽性と評価. SLEは17%, 他神経疾患は4% (p=0.028), HCは 1.7%で陽性。

Antibody category	NPSLE symptoms		Total
	Present	Absent	
EIA+/WB+	13	4	17†
EIA+/WB-	2	4	6
EIA-/WB+	6	5	11
EIA-/WB-	13	53	66

\* Values are the number of patients. NPSLE = neuropsychiatric SLE (see Table 2 for other definitions). †P = 0.0002 versus patients with EIA-/WB- antibody status, by Fisher's exact probability test.

- SLEで、血清抗MAP2抗体陽性の76.5%にNP症状あり, 抗体陰性の19.7%にNP症状あり (p=0.0002).

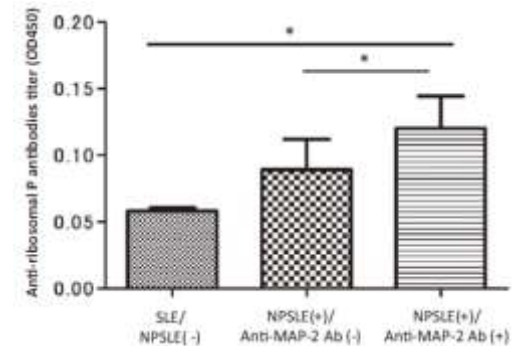
[Arthritis Rheum. 2004;50:1239-47.]

Anti-MAP-2 antibodies in CSF	SLE (n = 34)		Total
	NPSLE (-) (n = 10)	NPSLE (+) (n = 24)	
Anti-MAP-2 Antibodies (-)	10	16	26
Anti-MAP-2 Antibodies (+)	0	8	8†

\*MAP-2, microtubule-associated protein 2; NPSLE, neuropsychiatric SLE. Values are the number of patients.

†p = 0.072 versus patients with anti-MAP-2 antibody status by Fisher's exact probability test.

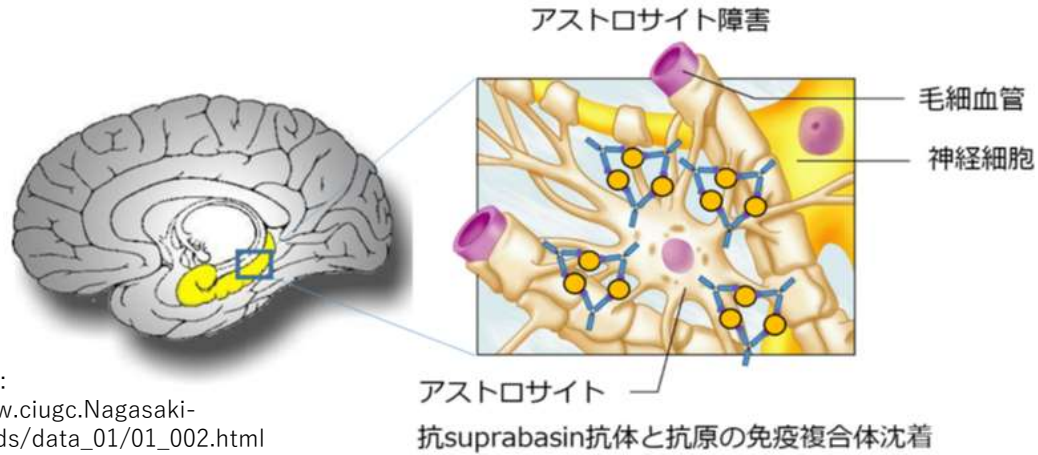
- SLE 34人の髄液を測定, NPSLEの33.3%で抗MAP2抗体陽性, 非NPSLEで陽性者はおらず, 特異性が高い。



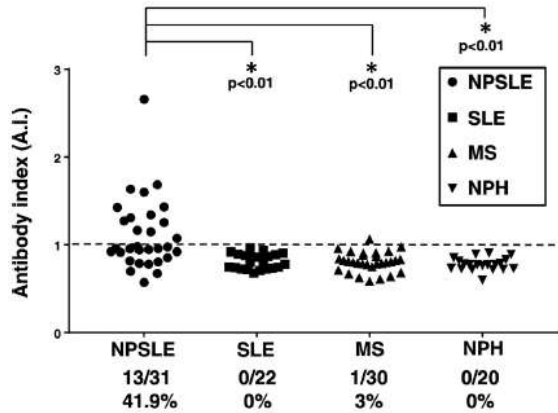
- 髄液MAP2抗体陽性NPSLEは髄液抗Ribosomal-P抗体が高く, IL-6も高い。

[Mod Rheumatol. 2016;26(4):562-8.]

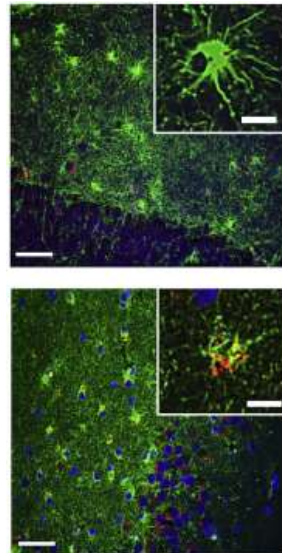
# 抗suprabasin抗体



長崎大学HP:  
[https://www.ciugc.Nagasaki-u.ac.jp/seeds/data\\_01/01\\_002.html](https://www.ciugc.Nagasaki-u.ac.jp/seeds/data_01/01_002.html)



- 髄液中Suprabasin抗体はNPSLEで有意に高値。
- Cut-off値をA.I. 1とすると感度 41.9%, 特異度.91.8%。



- GFAP (astrocyteのマーカー:緑), DAPI (青), SBSN (赤).
- 健常人海馬(上)と比べ, NPSLE海馬(下)では astrocyteの SBSN沈着を認める。

[Clin. Immunol. 2018;193:123-130.]

- Suprabasin (SBSN)はケラチノサイトに発現する蛋白で, 表皮分化のマーカーと考えられている。
- 髄液の免疫複合体のproteomics解析から, NPSLE特異的なICとしてSBSNが抽出された。
- 髄液の抗SBSN抗体価は, NPSLEで高い (非NPのSLE, MS, NPHと比較)。
- 血清の抗SBSN抗体価に差はない。
- Astrocyteに本抗体を加えた microarray解析で, senescence経路と autophagy経路が変化した。

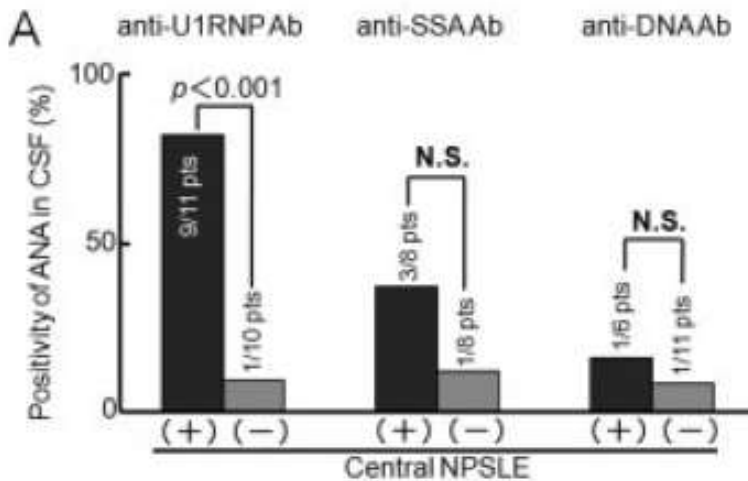


# 抗U1-RNP抗体

Central NPSLEの定義: 6項目のうち2項目以上

1. 最近発症したpsychosis
2. 横断性脊髄炎
3. 無菌性髄膜炎
4. 痙攣
5. MRIで認められる病的所見
6. 神経心理学検査で判った重度の認知機能障害

$$\text{anti-U1 RNP index} = \frac{[\text{CSF 抗U1-RNP抗体} / \text{血清 抗U1-RNP抗体}]}{[\text{CSF IgG} / \text{血清 IgG}]}$$



[Arthritis Rheum. 2010;62(12):3730-40..]

- NP症状のあるSLE 24人, MCTD 4人の血清/髄液の抗U1-RNP抗体を測定.
- Central NPSLE (定義は別記)で髄液中抗U1-RNP有意に高値.
- Central NPSLEにおける髄液中抗U1-RNP抗体の, 感度 64.3%, 特異度 92.9%.
- 抗U1 RNP indexはCSF IL-6値とQalbの相関はみられなかった.
- 抗U1-RNP抗体陽性患者では, 髄液抗U1 RNP抗体と抗U1 RNP index がcentral NPSLEのdetectに有用.