

令和元年6月19日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19740

研究課題名(和文) 抗NMDA受容体抗体陽性脳炎の病態に関する分子生物学的研究

研究課題名(英文) Biological mechanism of psychiatric symptoms associated with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis.

研究代表者

須田 顕 (Suda, Akira)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：60644656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗N-methyl-d-aspartic acid(NMDA)受容体抗体陽性脳炎患者の精神症状の重症度並びに症状の差異に影響するバイオマーカーの探索を試みた。結果として、抗甲状腺抗体陽性患者では血清の抗体価と認知機能が相関すること、および一般の精神疾患患者では、髄液の抗体価と認知機能が相関することが示唆された。今回は一般精神疾患患者とNMDA受容体抗体陽性脳炎患者を鑑別するために有用な遺伝的マーカーは見出すことができなかったが、今後はより大きな対象者数で網羅的な検索を行うことで遺伝的マーカーを見出すとともに、抗NMDA受容体抗体陽性者の精神症状の病態の解明を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗NMDA受容体抗体陽性脳炎患者でしばしば精神症状が生じる原因に、NMDA受容体抗体が関与している可能性が示された。難治性の精神疾患と考えられていた患者の一部は抗NMDA受容体抗体陽性脳炎患者が含まれる可能性があることから、そのような患者には免疫学的な治療が有効である可能性が示唆されるとともに、今後、NMDA受容体抗体患者をモデルとした研究を進めることは、精神疾患の症状発現メカニズムを解明する端緒となりうると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We tried to elucidate the biomarkers that affect the severity and differences in the mental symptoms of patients with anti-N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptor encephalitis. As a result, significant association was found between serum antibody titer and cognitive function in NMDA receptor antibody positive patients. In addition, cerebrospinal fluid antibody titer and cognitive function are associated in general psychiatric patients. Although we could not find a genetic marker for differentiating general mental disease patients and NMDA receptor antibody encephalitis patients, we will continue to collect samples and perform a comprehensive genetic research with a larger number of subjects.

研究分野：精神医学

キーワード：器質性精神障害 NMDA受容体抗体陽性脳炎 自己免疫性脳炎 自己免疫疾患

様式 C - 19, F - 19 - 1, Z - 19, CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

抗 N-methyl-d-aspartic acid(NMDA) 受容体抗体陽性脳炎は、抑うつ状態・不安状態から幻覚妄想状態、認知機能障害など多彩な精神疾患を急性～慢性に呈する自己免疫疾患である。抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎で精神症状が生じるメカニズムについては明らかでない点も多いが、すでに NMDA 受容体阻害作用をもつ ketamine やフェンサイクリジンの投与により、統合失調症様の陽性症状・陰性症状を含めた多彩な精神症状が誘発されることが知られており、同疾患でも幻覚妄想・感情障害・認知機能障害などの症状を呈することから、抗 NMDA 受容体の機能障害が精神障害に関連していると考えられる。最近の研究では本抗体が後シナプス NMDA 受容体のクラスター数を選択的かつ可逆的に減少させることが関与しているとされており、抗体の作用を免疫抑制治療により減弱させることで、回復が望めることが報告されている。したがって、精神疾患と抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎を鑑別することは患者の予後を左右する非常に重要なことであるが、実際には臨床的に両者の鑑別は非常に困難で、従来の治療に反応しない難治性の統合失調症や気分障害、認知機能障害には抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎が相当数含まれていると推測される。一方、上述のように抗 NMDA 受容体抗体陽性患者で生じる精神症状は多彩であり、また、健常者の一部にも同抗体の陽性例があることから、自己免疫性脳炎の精神症状発症のメカニズムは抗 NMDA 受容体抗体の作用単独で説明できるものではなく、背景に複数の生物学的な機序が存在することが推測されるが、当時もその病態や、抗体が症状発現に關する機序に関しては明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

難治性の精神疾患患者を対象として、血清および髄液で測定した抗 NR1 抗体と抗 NR2 抗体と、臨床症状・認知機能・脳構造および脳機能画像所見の関連を調査することでその特徴を明らかにする。加えて対象者の DNA サンプルを用いた解析を行い、精神症状の種類・有無と遺伝的要因の関連を調べることで、各種精神症状を生じる過程で重要な役割を果たしている要因を明らかにするとともに、従来の精神疾患と抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎の鑑別に役立つバイオマーカーの発見を試みる。これらにより抗 NMDA 受容体抗体陽性者が精神症状を呈する機序の解明を試みることを目的とする。

## 3. 研究の方法

標準的な精神疾患治療ガイドラインで推奨される向精神薬を2種類以上用いても寛解しない気分障害および統合失調症患者を難治性精神疾患患者と定義し、対象とした。これらの対象者について、脳器質性精神疾患鑑別のためのルーチン検査として、一般血液検査、甲状腺機能検査、甲状腺自己抗体を含む自己抗体の測定、頭部 MRI 検査、脳波検査、頭部 CT 検査、頭部 SPECT 検査を行った。

次に、これらの対象者のうち同意が得られた者から血清および髄液中の抗 NR1 抗体、抗 NR2 抗体価の測定を行った。また、DNA サンプルを得て精神疾患関連遺伝子を中心とした遺伝子多型の解析を行った。さらに、臨床症状の評価として、精神症状や認知機能について標準化され一般臨床でも用いられている評価尺度(ハミルトンうつ病評価尺度、ヤング躁病評価尺度、陽性・陰性症状評価尺度、改訂長谷川式簡易知能評価スケール、ミニメンタルステート検査、WAIS-III 成人知能検査、ウイスコンシンカード分類課題、トレイルメイキングテストなど)を用いて客観的な評価を行った。最後に、難治性精神疾患患者および抗 NR1 抗体、抗 NR2 抗体の髄液中抗体価と臨床症状や検査所見との相関を検討した。

## 4. 研究成果

### 4-1 難治性精神疾患患者と抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者における、抗 NR1 抗体、抗 NR2 抗体についての調査

2012 年6月から～2018 年3月までの間に横浜市立大学附属病院精神科に入院した患者の中で、難治性の定義を満たす症例 92 例を対象とし、さらに感染性や内分泌異常による明らかな器質性疾患であった患者を除外し、認知機能評価として WAIS-III 検査を終了した患者 32 例について検討した。血清から甲状腺抗体が陽性であった 20 例と、陰性であった 12 例について、抗 NMDA 受容体抗体の抗体価と WAIS 検査結果の相関を検討した。年齢、性別、臨床症状、血液検査所見、髄液検査所見、抗 NMDA 受容体抗体価、WAIS III 所見で有意な差を認めなかった。甲状腺抗体陰性の難治性精神疾患患者では甲状腺抗体陽性ものより不安症状の頻度が有意に高かった(91.7% vs 45.0%)。血清 NR2 抗体と、髄液 NR2 抗体は有意な相関を認めなかった。甲状腺抗体陽性の難治性精神疾患患者において、WAIS 検査の、全検査 IQ、動作性 IQ、知覚統合のスコアが、血清 NR2B 抗体価と有意に関連していた。また、作動記憶、処理速度のスコアは、血清 NR1 抗体価と有意に関連していた。甲状腺抗体陰性の難治性精神疾患患者においては、言語性 IQ と、作動記憶のスコアが、髄液 NR1 抗体価と有意に関連していた。本研究から、難治性精神疾患患者において、抗 NMDA 受容体抗体は、認知機能と有意な関係を認めることが示唆

された。今後は抗甲状腺抗体が認知機能に作用する機序に関して調査を続ける必要があると考えられた。

#### 4-2 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎と難治性精神疾患の鑑別に有用な遺伝的バイオマーカーの探索

申請者が診療を行う病院に通院中あるいは入院中の精神疾患を持つ患者で、難治性の定義を満たし、高甲状腺抗体・抗 NMDA 受容体抗体が陽性でかつ同意を得られた 48 人を対象とした。対象者と身体合併症の既往のない統合失調症患者 128 名で、すでに統合失調症の関連遺伝子として報告されている遺伝子 (COMT, BDNF) の機能的遺伝子多型 (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) の頻度を比較した。結果としていずれの COMT Val108Met (rs4680) 多型において有意に A アレルの頻度が少ないという結果を得た ( $P=0.010$ )。ほかの SNP に関しては有意な差を認めなかった。次に対象者の中で精神病性の症状を呈した既往のある群と、そうでない群に分け同様に SNP 頻度の比較を試みたが、有意な頻度の差を検出できなかった。

本研究では、抗甲状腺抗体・抗 NMDA 受容体抗体が陽性の難治性精神疾患患者と統合失調症を比較し、COMT の Val108Met の SNP 頻度に差がある可能性が示唆された。しかしながら対象者が少数であり、正常健常人との比較も行っていないため、結果の解釈には慎重を要するものと考えられる。今回は対象者数が少数であったため、網羅的な SNP の同定が行えなかったが、今後は引き続き対象者の募集を続け、より大きな対象者数で網羅的な検索を行うことで、抗 NMDA 受容体抗体陽性者の精神症状に関与する分子の特定を目指す。

#### 4-3 全身性エリテマトーデス患者の精神症状と FDG-PET を用いた局所脳代謝の関連

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) はしばしば精神症状を呈することが知られている。我々の調査の中で、SLE 患者では抗 NR1 抗体と抗 NR2 抗体がいずれも高値となることが明らかとなった。そこで、SLE の患者群 20 人の SLE 患者 (男性 5 人、女性 15 人) を対象とし、精神症状と抗体価、および FDG-PET を用いた局所脳代謝の関連を調査した。その結果、対象の中で大うつ病に罹患していたものは 7 名、大うつ病に罹患していないものは 13 名であった。SLE の活動性や血液検査、髄液検査、頭部 MRI 検査の結果には DSLE 群と non-DSLE 群の間に有意な差を認めなかった。脳 FDG-PET では、両群とも全例において糖代謝低下所見が見られた。局所脳糖代謝レベルの解析では、うつ病症状を呈した群では左内側前頭回 ( $p = 0.0055$ ) および右内側前頭回 ( $p = 0.0022$ ) においてうつ病症状を認めない群より有意に糖代謝低下範囲が広いという結果が得られた。SLE 患者で抑うつ症状を呈するもので血流が低下する機序は不明であるが、本研究の結果は当該部位が抑うつ症状と関連している可能性を示唆するもので、対象をその他の精神疾患や器質性精神障害の患者にも広げて比較検討することで、抑うつ症状の病態生理の一部の解明につながる可能性があると考えられた (論文)。

#### 4-4 抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎患者の自律神経活動に関する研究

抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎では臨床的にしばしば心疾患や起立性低血圧といった、心血管系症状をはじめとした症状を呈する。一般にこれらは併存する慢性炎症に起因するものと考えられるが、近年統合失調症患者でも中枢での慢性炎症が病態に関与する可能性が示唆されており、また統合失調症患者でも心疾患の合併が多いことが報告されるなど、両者には共通点が多い。そこで我々は統合失調症患者を対象に、心拍変動パワースペクトル解析で自律神経活動を定量し、臨床兆候、内服薬の量と種類との関連を調査した。その結果、統合失調症患者では内服している薬剤の種類と剤型により自律神経活動への影響が異なること (論文)、それらは薬物の代謝にかかわる分子の影響を受けること (論文)、自律神経活動の低下は 10 年後の生命夜ごとに関連する可能性がある (論文) ことが示唆される結果を得た。現在は抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎患者に対象を広げ同様の調査を継続しており、その臨床兆候と定量した自律神経の活動量の関係を明らかにすることで、抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎患者の心血管系合併症の予防に役立つ所見を見出す試みを行っている。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

Saito T, Tamura M, Chiba Y, Katsuse O, Suda A, Kamada A, Ikura T, Abe K, Ogawa M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ihata A, Hirayasu Y. Regional cerebral glucose metabolism in systemic lupus erythematosus patients with major depressive disorder. J Neurol Sci. (査読有り), 2017 379: 127-130. (査読有り)

Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Associations of ABCB1 Gene Polymorphisms with Aripiprazole-induced Autonomic Nervous System Dysfunction in

Schizophrenia. Schizophr Res. (査読有り), 2017, S0920-9964 (17) 30716-8.

Hattori S, Kishida I, Suda A, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. Schizophr Res. (査読有り), 2018, 193:134-138.

Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Taguri M, Hirayasu Y. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia. (査読有り), BMC Psychiatry. 2018; 18(1): 231.

Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Saigusa Y, Hirayasu Y. Association between dysfunction of autonomic nervous system activity and mortality in schizophrenia. Compr Psychiatry. (査読有り), 2018, 86:119-122.

Suda A, Hattori S, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Hirayasu Y. Effects of long-acting injectable antipsychotics versus oral antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenic patients. Neuropsychiatr Dis Treat. (査読有り), 2018, 17;14:2361-2366.

[学会発表](計 11 件)

Kie Abe, Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Takahiro Ikura, Tomoyuki Saito, Ayuko Kamada, Akira Suda, Saki Hattori, Yukitoshi, Takahashi and Yoshio Hirayasu. Investigation of Cognitive Functions Associated with Autoantibodies Against NMDA Glutamate Receptor in Psychiatric Patients with and without Anti-Thyroid Antibodies. WPA thematic congress, 2018.

Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Hirayasu Y. Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) worldpharma2018, 7, 2018, Kyoto.

服部早紀, 岸田郁子, 須田 顕, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: リワークプログラム通所中の気分障害患者における自律神経活動動態調査. 第 38 回日本生物学的精神医学会, 2016, 9 月, 福岡, .

服部早紀, 岸田郁子, 須田 顕, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: 抗精神病薬が自律神経活動に及ぼす影響の検討: 薬剤間比較. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会, 2016, 11 月, 大分.

服部早紀, 岸田郁子, 須田 顕, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: 統合失調症の喫煙者における 3 年間禁煙後の自律神経活動と身体的データの変化. 第 12 回日本統合失調症学会, 2017 年 3 月, 米子.

服部 早紀, 岸田 郁子, 藤林 真美, 須田 顕, 宮内 雅利, 白石 洋子, 石井 千恵, 石井 紀夫, 森谷 敏夫, 平安 良雄: リワークプログラム通所中の患者における自律神経活動動態調査. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2017 年 9 月, 札幌.

服部早紀, 須田 顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: 統合失調症患者の自律神経活動における CYP2D6 遺伝子, ABCB1 遺伝子の遺伝子多型の関与について. 第 27 回日本臨床精神神経薬理学会, 2017 年 11 月, 松江.

服部早紀, 須田 顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: 統合失調症患者の自律神経活動における CYP1A2・ABCB1 遺伝子多型の関与について. 第 13 回日本統合失調症学会, 2018 年 3 月, 徳島.

服部早紀, 須田 顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵,

石井 紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: リワークプログラムが大うつ病性障害・双極性障害の患者の自律神経活動へもたらす影響について. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会 合同年会, 2018 年 9 月, 神戸.

服部早紀, 須田 顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: アリピプラゾールによる自律神経活動低下と ABCB1 遺伝子多型の関連, 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2018 年 11 月, 東京.

服部早紀, 須田 顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 平川和重, 俵美河, 福島端, 佐伯隆史, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄: 高齢の統合失調症患者における自律神経活動と生命予後の研究, 第 14 回日本統合失調症学会, 2019 年 4 月, 札幌.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者  
研究協力者氏名:  
平安 良雄

勝瀬 大海

岸田 郁子

斎藤 知之

宮内 雅利

服部 早紀

阿部 紀絵

ローマ字氏名:

(HIAYASU, Yoshio)

(KATSUSE, Omi)

(KISHIDA, Ikuko)

(MIYAUCHI, Masatoshi)

(SAITO, Tomoyuki)

(HATTORI, Saki)

(ABE, Kie)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。