

令和元年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10188

研究課題名(和文)自己抗体が精神疾患に与える影響の検討

研究課題名(英文)The influence of autoimmune antibodies on psychiatric diseases

研究代表者

高木 学 (Takaki, Manabu)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：60452570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：精神症状が先行又は精神症状のみの抗NMDA受容体脳炎が多く報告され、精神疾患の病態に抗NMDA受容体抗体の関与が示唆される。精神疾患患者190例の髄液、血清でcell based assay法で抗体検査を行い、統合失調症、気分障害が当初疑われた患者7例で抗体陽性となった。これら患者は、向精神薬は無効で、抗NMDA受容体抗体脳炎として、免疫療法にて完全又は部分寛解を認めた。また抗体価と精神症状に相関を認めた。ラット大脳皮質プライマリーカルチャーニューロンに抗NMDA受容体抗体を処置したところ、神経突起伸長、中心体消失遅延(神経遊走障害)、樹状突起形成が障害され、抗体除去しても不可逆であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗NMDA受容体抗体脳炎は抗体除去により予後良好であるが治療が遅れた場合など時に重篤となる。精神症状のみで精神疾患として慢性の経過をたどっている場合や妊婦が抗NMDA受容体抗体脳炎に罹患した際の胎児の場合、抗NMDA受容体抗体に神経細胞が長期間暴露されることで、神経発達に不可逆な影響を及ぼす可能性が示唆された。今後、抗NMDA受容体以外に対する自己抗体の検索も行っていく必要がある。精神疾患に対して、早期の免疫療法(ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法、リツキシマブによる抗腫瘍療法)が有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The patients with anti-NMDA receptor encephalitis show only psychiatric symptoms before or without neurological findings. Anti-NMDA receptor antibodies is supposed to be involved in the pathogenesis of psychiatric disorders. The 190 patients with psychiatric disorders were tested anti-NMDA receptor antibodies by cell based assay. Seven patients with initially suspected schizophrenia and mood disorder had anti-NMDA receptor antibodies. The immunotherapy including methylprednisolone pulse, plasma exchange, intravenous immunoglobulin or rituximab were effective and the psychotropic medications were not. There was a correlation between anti-NMDA receptor antibody titers and psychiatric symptoms scored by Brief Psychiatric Rating Scale. In rat primary cerebral culture neurons, anti-NMDA receptor antibodies impaired neurite outgrowth, disappearance of centrosome (failure of neuronal migration), dendrite formation, and these phenotypes were not reversible even after removal of antibodies.

研究分野：精神神経科学

キーワード：抗NMDA受容体抗体脳炎 統合失調症 気分障害 抗体価と精神症状 神経発達障害 プライマリーカルチャーニューロン 免疫療法 cell based assay法

1. 研究開始当初の背景

2008年にDalmauらが、非ヘルペス性辺縁系脳炎の本態が抗NMDA受容体（抗NMDAR）抗体による自己免疫性脳炎であることを明らかにし、抗NMDAR脳炎と呼ばれるようになった。抗NMDAR脳炎は痙攣重積や呼吸抑制にて重篤となりうる疾患であり、主な治療はステロイドパルス（抗炎症療法）・免疫グロブリン大量療法（IVIG）・血漿交換などの抗免疫療法、リツキシマブ、シクロフォスファミドなどの抗腫瘍療法である。適切な診断・治療により後遺症をほとんど残さずに改善しうる一方、慢性経過をたどるケースも報告されている。当初は、女性、卵巣腫瘍などを伴う傍腫瘍性脳炎と考えられていたが、近年、男性例、腫瘍を伴わないものが多くみられることが報告された（Dalmau et. al., 2011）。また、経過中に統合失調症、躁うつ病などの精神症状がみられ（Kayser et. al., 2013）、神経症状、髄液所見、脳波所見、MRIなど画像所見が正常であり、統合失調症と臨床的に診断される患者で、抗NMDAR抗体陽性が報告された（Tsutsui et. al., 2012; Steiner et. al., 2013）。抗NMDAR抗体陽性だが神経所見がない、初発の統合失調症と診断された患者に対し、抗炎症療法、免疫療法が有効であった報告もされた（Zandi et. al., 2011; Kuppaswamy et. al., 2014）。我々は、慢性経過をたどる抗NMDAR抗体陽性の難治性統合失調症患者に、抗炎症療法、免疫療法を行ったところ抗体陰性となり、あわせて精神症状が改善したケースを経験した（Senda et. al., 2016）。脳炎症状と抗体価が相関することは報告されている（Gresa-Arribas et. al., 2013）。しかし、精神症状と抗体価の相関の報告はなく、興味深い。一方、Dalmauらは、抗NMDAR抗体がNMDARの機能低下をきたすので、統合失調症のグルタミン機能低下仮説と一致する点は興味深い、髄液中の抗NMDAR-IgG抗体は抗NMDAR脳炎のみで認め、統合失調症患者を含む他の疾患では認めず、抗NMDAR脳炎患者が統合失調症類似の症状を起こしているにすぎないとの見解を示した（Kayser et. al., 2014）。

2. 研究の目的

自己免疫性脳炎の最多の原因である抗NMDAR抗体が、統合失調症を含む精神疾患に与える影響についての見解は混沌としており、抗免疫療法の有効性が示唆される臨床報告もみられる。一方、統合失調症患者の中枢神経系の異常は、発症以前しかも胎生期の神経発達障害にあるという仮説があり、神経発達障害仮説と呼ばれる。神経の形態変化は、神経遊走、神経突起、シナプス、樹状突起の変化がある。胎児期（妊娠中）に抗NMDAR抗体に暴露された報告、小児期に陽性であった報告も多いにもかかわらず、抗NMDAR抗体が神経発達に与える影響、精神疾患の発症脆弱性に与える可能性について検討はない。本研究の目的は、動物実験を用いた基礎的検討、患者髄液を用いた臨床的検討を行うことにより、抗NMDAR抗体の神経発達への影響を証明し、統合失調症を含む精神疾患への早期の抗免疫療法の可能性の根拠を得ることで、向精神薬以外の新たな精神疾患治療の可能性を探索することにある。

3. 研究の方法

A. 基礎的検討

ラット大脳皮質初代培養細胞の発達に応じて抗NMDAR抗体で処理し、①神経突起伸長、②樹状突起形成、③スパイン形成への影響を検討する。更にマウス in utero 遺伝子導入法で、抗NMDAR抗体を脳室に穿刺注入し、①～③に加えて、④神経遊走の4観点で、脳の発達が障害されるかを検討し、神経発達における抗NMDAR抗体の影響を証明する。

B. 臨床的検討

統合失調症を中心とする精神疾患患者の髄液、血清サンプルを用い、Cell Based Assay法を

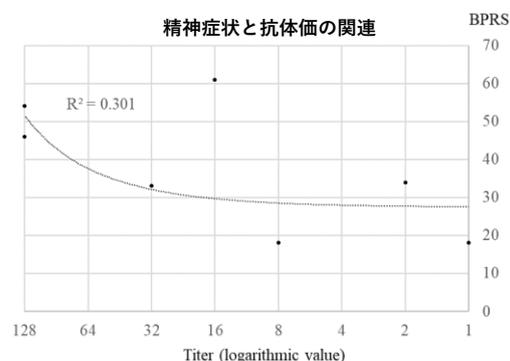
用い、抗 NMDAR 抗体の存在を抗体価と臨床症状の相関を含めて調査し、抗免疫療法の効果と根拠を検討する。根拠が得られれば、胎児期に抗 NMDAR 抗体への暴露があった、または前駆期症状を認める児童に早期に髄液検査と抗免疫療法を行い、精神疾患発症予防の可能性を検討する。

4. 研究成果

A. 臨床的検討

平成 28-30 年度、当院または他院を受診した統合失調症、気分障害、てんかん、広汎性発達障害患者などの患者 190 例の髄液、血清または両方で、HEK297T 細胞を用い cell based assay 法で抗体検査を行った。統合失調症、気分障害が当初疑われた患者 7 例で抗体陽性となった。これら患者は、精神疾患として向精神薬にて当初加療されたが無効で、経過中に脳波異常、髄液の軽度細胞、蛋白上昇、構音障害を認め、抗体陽性にて、抗 NMDAR 抗体脳炎と診断変更され、免疫療法（ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法、リツキシマブによる抗腫瘍療法）にて、完全又は部分寛解を認めた。上記には 13 歳発症の思春期症例が含まれ、リツキシマブが著効し完全寛解し、早期の抗免疫療法の有効性が示唆された。

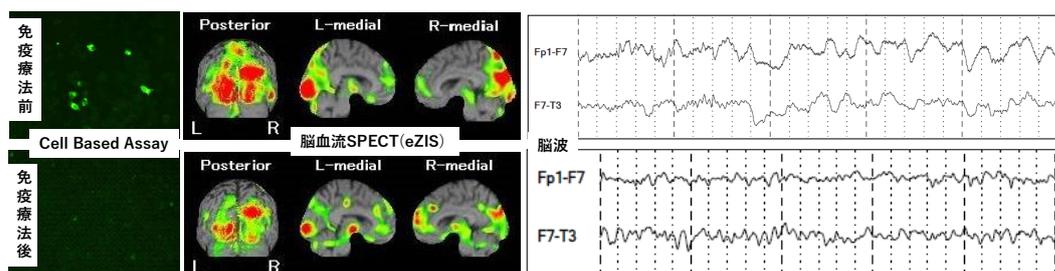
そのうち気分障害と当初診断された 62 名の患者で、抗体陽性 4 例と陰性 58 例の臨床的な特徴を比較したところ、視覚異常、聴覚過敏などの視覚異常や、脳波の徐波、カタトニア、構音障害などが鑑別の指標となる可能性が示唆された。精神症状を BPRS にて評価し、抗体価と精神症状に相関を認めた（図 1）（論文投稿中）。



（図 2）気分障害で抗 NMDA 受容体抗体陽性と陰性患者の臨床経過で見られた異常所見

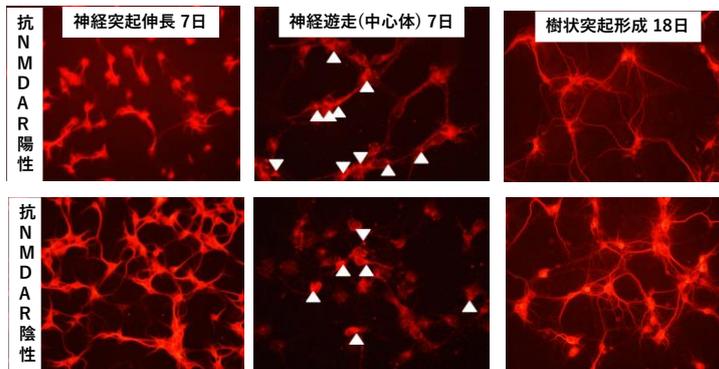
	NMDAR Ab (+) (n=4)		NMDAR Ab (-) (n=58)		P value
	n	%	n	%	
Abnormal behavior	4	100.0	14	24.1	0.00548*
Speech dysfunction	4	100.0	1	1.7	8.963E-6*
Seizures	1	25.0	0	0	0.064
Movement disorder	4	100.0	4	6.9	1.254E-4*
Decreased level of consciousness	3	100.0	0	0	1.057E-4*
Autonomic dysfunction or central hypoventilation	1	25.0	26	0	0.410
Abnormal EEG	3	75.0	0	0	1.057E-4*
CSF (pleocytosis or oligoclonal bands)	4	100.0	0	0	1.792E-6*
Catatonia	4	100	13	44.8	0.0042*

（図 3）抗 NMDA 受容体抗体陽性患者の免疫療法前後の Cell Based Assay 法、MRI、脳波所見の変化



B. 基礎的検討

ラット大脳皮質プライマリーカルチャーニューロンに、患者の抗NMDAR抗体で処置し、神経突起伸長、中心体消失遅延（神経遊走障害）、樹状突起形成が障害され、抗体除去しても不可逆であった。抗NMDAR抗体脳炎は抗体除去により予後良好である



が時に重篤となる。精神疾患や妊娠期の胎児の場合、抗体に長期神経細胞が暴露され神経発達に影響を及ぼす可能性があり、精神疾患の免疫療法の可能性が示唆された。in utero 遺伝子導入法は、行えなかったため今後検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 20 件）

- ① Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, et al. (9名中8番目). Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry. Acta Medica Okayama. 査読有, 2019. In press.
- ② Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al. (32名中22番目). Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect. Schizophr Bull. 査読有, 2018. In press.
- ③ Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, et al. Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine. Eur Neuropsychopharmacol. 査読有, 28(5): 610-619, 2018. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.004.
- ④ Omori Y, Kanbayashi T, Sagawa Y, et al. (10名中8番目). Low dose of aripiprazole advanced sleep rhythm and reduced nocturnal sleep time in the patients with delayed sleep phase syndrome: an open-labeled clinical observation. Neuropsychiatr Dis Treat. 査読有, 18, 1281-1286, 2018. DOI: 10.2147/NDT.S158865.
- ⑤ Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, et al. (30名中20番目). Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility. Transl Psychiatry. 査読有, 8(1):12, 2018. DOI: 10.1038/s41398-017-0061-y.
- ⑥ Miyake K, Takaki M, Sakamoto S, et al. Restless Genital Syndrome Induced by Milnacipran. Clin Neuropharmacol. 査読有, 41(3): 109-110, 2018. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000279.
- ⑦ Takaki M, Takahashi S, Yada Y, et al. Augmentation with blonanserin for schizophrenia patient with insufficient response to clozapine. Open Journal of Psychiatry 査読有, 8 (2): 131-136 2018. DOI: 10.4236/ojpsych.2018.82012
- ⑧ Yoshimura B, Sakamoto S, Sato K, Takaki M, Yamada N. Predictors of remission during acute treatment of first-episode schizophrenia patients involuntarily hospitalized and treated with algorithm-based pharmacotherapy: Secondary analysis of an observational study. Early Interv Psychiatry 査読有, 2017 In press. Doi: 10.1111/eip.12531.

- ⑨ Yoshimura B, Sato K, Takaki M, Yamada N. Algorithm-based pharmacotherapy for first-episode schizophrenia involuntarily hospitalized: A retrospective analysis of real-world practice. *Early Interv Psychiatry* 査読有, 2017 In press. Doi: 10.1111/eip.12442.
- ⑩ Saito T, Ikeda M, Hashimoto R, et al. (53名中29番目). Transethnic Replication Study to Assess the Association Between Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia and Genes at 12p12.2 in a Japanese Population. *Biol Psychiatry* 査読有, 82(1): e9-e10 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.12.009.
- ⑪ Yoshimura B, Takaki M. Anti-NMDA Receptor Antibody Positivity and Presentations Without Seizure, Involuntary Movement, Hypoventilation, or Tumor: A Systematic Review of the Literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 査読有, 29(3):267-274 2017. Doi: 10.1176/appi.neuropsych.16050101.
- ⑫ Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res.* 査読有, 250:65-70 2017. Doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.064.
- ⑬ Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 査読有, 13:339-345 2017. Doi: 10.2147/NDT.S125800.
- ⑭ Fujino H, Sumiyoshi C, Yasuda Y, et al. (27名中17番目). Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 査読有, 71: 294-300, 2017. Doi: 10.1111/pcn.12474.
- ⑮ Mizuki Y, Takaki M, Sakamoto S et al. Human Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor 11 (ARHGEF11) Regulates Dendritic Morphogenesis. *Int J Mol Sci.* 査読有, 18(1):E67, 2016. 12. 29. DOI: 10.3390/ijms18010067.
- ⑯ Gon J, Takehisa Y, Yada Y, Kishi Y, Oshima E, Takahashi Y, Takaki M. Encephalitis With Antibodies to GluN2B During Administration of Clozapine. *Clin Neuropharmacol.* 査読有, 39(6):320-21, 2016. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000181
- ⑰ Gon J, Sakamoto S, Takaki M. Treatment-Resistant Schizophrenia with Severe Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Clozapine. *Open Journal of Psychiatry* 査読有, 06(01):61-4, 2016. DOI: 10.4236/ojpsych.2016.61006
- ⑱ Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, et al. (38名中31番目). Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. *Biol Psychiatry* 査読有, 80(8):636-42, 2016. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.006.
- ⑲ Sakamoto S, Takaki M, Okahisa Y, et al. Individual risk alleles of susceptibility to schizophrenia are associated with poor clinical and social outcomes. *J Hum Genet.* 査読有, 61(4):329-34, 2016. Doi: 10.1038/jhg.2015.153.
- ⑳ Senda M, Bessho K, Oshima E, Sakamoto S, Tanaka K, Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Yoshimura B. Anti-Inflammatory Therapy and Immunotherapy Were Partially Effective in a Patient With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies and a Special Subgroup of

Treatment-Resistant Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 査読有, 36(1):92-3, 2016.
DOI: 10.1097/JCP.0000000000000439.

〔学会発表〕(計 11 件)

- ① Kawai H, Sakamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Takaki M, Yamada N. The relationship of N-methyl-D-aspartate receptor antibody and psychiatric disorders. CINP 31st World Congress, Vienna, Austria, 2018.
- ② Takaki M et al. Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine. CINP 31st World Congress, Vienna, Austria, 2018.
- ③ Takaki M et al. Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry, WFSBP 2018 KOBE, Kobe, Japan, 2018.
- ④ 酒本真次, 高木学. 自己免疫てんかんから見たてんかんと精神症状. 第 114 回 日本精神神経学会学術総会, 神戸 2018. シンポジウム.
- ⑤ 高木学, 酒本真次. 精神科救急病院との連携からみた自己免疫性脳炎の検討. 第 114 回 日本精神神経学会学術総会, 神戸 2018. シンポジウム.
- ⑥ 酒本真次, 河合弘樹, 岸本真希子, 岡久祐子, 高木学, 筒井幸, 神林崇, 田中恵子, 山田了士. 精神疾患における抗 NMDA 受容体抗体保有率の検討. 第 114 回 日本精神神経学会学術総会, 神戸 2018.
- ⑦ Kawai H, Sakamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Takaki M, Yamada N. The potential causal relationship between anti-NMDAR antibody and mood disorders. 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, 神戸, 2018.
- ⑧ 枝廣 暁, 酒本 真次, 川田 清宏, 高木学, 山田了士. マイコプラズマ感染後の小児急性精神神経症候群に続発した緊張病状態に対して mECT が奏功した一例. 第 113 回 日本精神神経学会総会, 名古屋 2017.
- ⑨ 李大賢, 岸本真希子, 酒本真次, 高木学, 山田了士. 髄液抗 NMDA 受容体抗体と血清 AQP4 抗体陽性の自己免疫性脳炎の一例. 第 58 回 中国・四国精神神経学会, 徳島 2017.
- ⑩ 高木学, 来住由樹, 吉村文太. 岡山における自己免疫脳症の検討. 第 113 回 日本精神神経学会, 名古屋 2017.
- ⑪ 岡本宗次郎, 酒本真次, 岸本真希子, 岡久祐子, 高木学, 山田了士. 抗 NMDA 受容体抗体が神経発達に及ぼす影響の検討. 第 38 回 日本生物学的精神医学会, 福岡 2016.

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: 酒本真次

ローマ字氏名: Shinji Sakamoto

研究協力者氏名: 河合弘樹

ローマ字氏名: Hiroki Kawai