様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　６ 月 ２１ 日現在

機関番号：１１４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2020
課題番号：１７Ｋ１０２８８

研究課題名（和文）精神疾患における抗NMDA受容体抗体の関与とその臨床的意義

研究課題名（英文）Involvement of anti-NMDA receptor antibody in psychiatric disorders and its clinical significance

研究代表者
筒井　幸（TSUTSUI, KO）

秋田大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：４０５６９６０４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：近年、悪性緊張病や致死性緊張病などの精神科疾患と診断された中に、脳神経内科疾患である自己免疫性脳炎のケースが混在していることが判明した。
このことより、統合失調症や躁うつ病と診断されたケースの髄液や血清を調べることで、一定数自己抗体が陽性で自己免疫性脳炎と診断変更となる症例があることが分かった。診断変更後は免疫療法などで症状の改善を得られる場合もあり、該当するケースにとってはメリットをもたらすものと判断された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
精神科領域のケースと判断されていたものが、脳神経内科疾患であると診断変更になることで、根本的な治療内容の変更が行われこれにより寛解を得られうる場合がある。

研究成果の概要（英文）：In recent years, it has been found that cases of autoimmune encephalitis, which is a neurological disease, are mixed among those diagnosed with psychiatric diseases such as malignant catatonia and lethal catatonia.
From this, it was found that there are cases in which a certain number of autoantibodies are positive and the diagnosis is changed to autoimmune encephalitis by examining the cerebrospinal fluid and serum of cases diagnosed with schizophrenia and bipolar disorder. After the diagnosis was changed, the symptoms may be improved by immunotherapy and it was judged that it would bring benefits to the relevant cases.

研究分野：精神医学

キーワード：自己免疫性脳炎　抗NMDAR脳炎　緊張病

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

辺縁系脳炎は、けいれんや意識障害、自律神経症状のみならず、その経過中に精神病症状を呈することが近年広く知られるようになってきた。

2007 年に、非ヘルペス性の自己免疫性辺縁系脳炎の中でも頻度が多いものとして、抗 N-methyl D- aspartate(NMDA)受容体脳炎の存在が確立された。これは、発症当初に統合失調症や双極性感情障害に類似した精神症状を呈すること、またその身体的に重篤な状態に至る経過、症状が精神科領域で悪性緊張病や致死性緊張病と呼び習わされていた一群のそれと類似することが指摘されるようになった。抗 NMDAR 脳炎は、一般的な MRI や採血検査などによる特異的な検査所見がないため、とくに発症初期において精神科疾患であるか脳神経内科疾患であるか鑑別が困難なことが多い。

また近年は、神経免疫学領域の進展が著しく、1 年に一種類程度新規の自己抗体が発見されている。この中には、けいれん、精神症状など精神科が関与する可能性が高い症状を呈するものも多く指摘されている。

以上の知見より、精神科疾患として治療を行われている一群に脳神経内科疾患のケースが混在しているのではないかと推察され、研究を開始した。

２．研究の目的

本研究の目的は、1.精神科にて加療されている、統合失調症や双極性感情障害などの内因性疾患群や精神症状を伴う過眠症における抗 NMDA 受容体抗体の陽性頻度、2.抗 NMDA 受容体抗体陽性例の臨床的特徴、3.精神疾患として加療されていた症例より自己抗体陽性例を指摘することであった。

これにより、精神科疾患として治療されている群より脳神経内科疾患の可能性があるケースを抽出し、経過、症状などを比較検討し、早期の適切な診断･治療導入に結びつけることが目的である。

３．研究の方法

HEK293 細胞を用いた Cell-based assay により抗 NMDA 受容体抗体測定を行った。HEK293 細胞を培養し、これに NMDA 受容体のサブユニットを強制発現させ、検体（髄液、血清）を反応させた。更に抗ヒト IgG を付加し、間接法による定性的な抗体測定を施行した。また、抗 NMDAR 抗体以外の新規の細胞表面抗原に対する抗体や古典的な抗神経抗体に関しては BML などに依頼を行った。

４．研究成果

合計 113 例の検体を得て、これらの抗体測定を行った。

結果として、精神科入院となったものの典型的な脳炎としての経過をたどったケースより複数(6 例)の陽性例が指摘された。また、ナルコレプシーをはじめとした過眠症と抗 NMDAR 抗体の関連が推察されたケースが 2 例あった。また、傍腫瘍性症候群による辺縁系脳炎(あるいは脳脊髄炎)が疑われたものの現状測定可能な抗体は全て陰性であった。

今回の結果を踏まえた上でも、神経免疫学領域の動向を注視し自己抗体の測定を継続していくことは、精神科領域においても意義のあることと判断された。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計6件（うち査読付論文　6件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, Tsuchida A, Yoshimura B, Yada Y, Matsumoto N, Sato K, Abe K, Okahisa Y, Kishi Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N.	４．巻 29(9)
２．論文標題 Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Eur Neuropsychopharmacol	６．最初と最後の頁 1041-1050
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Mizuki Y, Takaki M, Yamada N.	４．巻 73(3)
２．論文標題 Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Acta Med Okayama.	６．最初と最後の頁 189-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/56860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 筒井 幸，馬越 秋瀬，神林 崇，清水 徹男	４．巻 33
２．論文標題 【カタトニア(緊張病)の診断・治療を問う】 抗NMDA受容体脳炎とカタトニア	５．発行年 2018年
３．雑誌名 精神科治療学	６．最初と最後の頁 729-733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 筒井 幸，松本 康宏，升川 仁，馬越 秋瀬，神林 崇，田中 惠子，清水 徹男	４．巻 2018特別号
２．論文標題 自己抗体と精神症状 精神科領域にて古典的自己抗体の関与が疑われた症例の検討	５．発行年 2018年
３．雑誌名 精神神経学雑誌	６．最初と最後の頁 476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 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 惠子，山田 了士	4．巻 2018特別号
2．論文標題 精神疾患における抗NMDA受容体抗体保有率の検討	5．発行年 2018年
3．雑誌名 精神神経学雑誌	6．最初と最後の頁 648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Omori Y, Imai Y, Nishino S, Tanaka K, Shimizu T.	4．巻 13
2．論文標題 N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat	6．最初と最後の頁 339-345
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計11件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 筒井幸、馬越秋瀬、奥口悠紀、神林崇、田中惠子、清水徹男、三島和夫
2．発表標題 自己抗体と睡眠障害、m-ECT
3．学会等名 第115回日本精神神経学会総会
4．発表年 2019年

1．発表者名 筒井幸、馬越秋瀬、奥口悠紀、神林崇、田中惠子、三島和夫
2．発表標題 細胞内抗原に関連する自己免疫性脳炎と精神症状、睡眠障害
3．学会等名 第32回日本総合病院精神医学会
4．発表年 2019年

１．発表者名 筒井幸、馬越秋瀬、神林崇、三島和夫
２．発表標題 精神症状が著しく修正型電気けいれん療法の適応が考慮された抗NMDAR脳炎の一例
３．学会等名 第35会秋田県脳神経研究会
４．発表年 2019年

１．発表者名 筒井幸
２．発表標題 精神症状を呈する自己抗体～抗NMDAR脳炎を端緒として～
３．学会等名 東北精神神経学会生涯教育研修会
４．発表年 2019年

１．発表者名 筒井 幸、馬越 秋瀬、奥口 悠貴、三島 和夫
２．発表標題 秋田大学における自己免疫性脳症に関する研究
３．学会等名 第115回日本精神神経学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 筒井 幸、馬越 秋瀬 、奥口 悠紀、神林 崇、田中 惠子、 三島 和夫
２．発表標題 自己抗体陰性ながら悪性腫瘍に伴う 傍腫瘍性神経症候群であると判断された2例
３．学会等名 第32回日本総合病院精神医学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 馬越秋瀬、筒井幸、石井大介、柴田憲、神林崇、三島和夫
２．発表標題 悪性腫瘍の経過中に 辺縁系脳炎の発症が疑われた症例
３．学会等名 第115回日本精神神経学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 筒井幸，松本康宏，升川仁，馬越秋瀬，神林崇，田中惠子，清水徹男
２．発表標題 精神科領域にて古典的自己抗体の関与が疑われた症例の検討
３．学会等名 第114回日本精神神経学会総会
４．発表年 2018年

１．発表者名 筒井　幸、神林　崇、松本　康宏、佐々木　諒、 田中　惠子、清水　徹男
２．発表標題 古典的抗体と精神症状
３．学会等名 第113回日本精神神経学会
４．発表年 2017年

１．発表者名 筒井 幸、馬越 秋瀬 、大森 佑貴、加賀谷 聡、近藤 類、福嶋 隆三、田中 惠子、 神林 崇、清水 徹男
２．発表標題 身体表現性障害との鑑別を要した傍腫瘍性神経症候群の 1 例
３．学会等名 日本精神診断学会
４．発表年 2017年

１．発表者名 筒井 幸、馬越 秋瀬、松本康宏、佐々木諒、田中 惠子、神林 崇、清水 徹男
２．発表標題 古典的自己抗体の関与が疑われた3症例
３．学会等名 第30回日本総合病院精神医学会
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関