

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09821

研究課題名(和文) 自己抗体(AQP4, NMDAR)に起因する睡眠障害と精神疾患の病態の解明

研究課題名(英文) Research of pathological conditions of sleep and psychiatric disorders caused by autoantibodies (AQP4, NMDAR)

研究代表者

清水 徹男 (Shimizu, Tetsuo)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90170977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 傍正中視床下部の病変による過眠症が多く報告されている。その中でAQP4抗体にて視神経脊髄炎(NMO)が起こることが報告された。NMO33症例のうち、AQP4抗体は25例、MOG抗体2例陽性であった。

(2) 抗NMDA受容体抗体に関しては、髄液に限定して検討を行った。髄液169例での測定のうちで14例で陽性であった。14例のうち7例は脳炎に至った症例であり、当初は緊張病と診断されていた。もう7例は神経症状の無い精神症状のみであり、緊張病3例、短期精神障害2例、統合失調症2例であった。睡眠障害の測定のうちで、4例の陽性例を見いだした。4例の内、3例がナルコレプシーであった。

研究成果の概要(英文)：(1) Impaired orexin nervous system has been reported in NMO, the self-antibody of AQP4 and MOG were found. We investigated AQP4, MOG antibodies and orexin. In 33 NMO cases, 25 of AQP4 positive cases and 2 of MOG positive cases.

(2) With the anti-NMDA receptor antibodies, examinations were limited the cases of CSF. We founded 14 positive cases in 169 cases derived from psychiatry. Seven cases of 14 cases was a case that led to encephalitis, initially it had been diagnosed with catatonia. The other seven cases are only cases of psychiatric symptoms without neurological symptoms. In addition, we found a positive example of four cases from 20 sleep disorder cases. Among the positive examples of four cases of sleep disorder, three cases were narcolepsy. In the case of psychiatric symptoms with no neurological symptoms, a detailed analysis is being continued.

研究分野：過眠症 脳器質性精神障害

キーワード：オレキシン 抗NMDA受容体抗体 症候性過眠症 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

(1)(AQP4)これまで睡眠・覚醒障害の診断のために有用な血液や髄液の生化学的なマーカーは無く、そのために診断は多大な労力と熟練を要する睡眠ポリグラフ検査と臨床症状のみに基づいてなされてきた。髄液オレキシン値は非常に有望な客観的指標であり、本態性ナルコレプシーに関してはその有用性が明らかにされている。視床下部の占拠性病変としては、頭蓋咽頭腫が良く知られてきたが、これまでの我々の研究で、同部位の障害はむしろ自己免疫性神経疾患である多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の方が高頻度であることを明らかにしてきた(Kanbayashi2009)。これらの脱髄性疾患での過眠症状の病態が明らかになれば、その早期診断と治療法の選択にも役立つと考えられる。しかしながら、なぜ視床下部の正中部に特異的に病変が存在する症例が一定の頻度で認められるのかが非常に不可解であった。最近になり、この分布がアクアポリン 4(AQP4)の分布のパターンの一貫していることと、AQP4 の抗体が以前に見つかっている NMO-IgG であり、本邦に多い視神経や脊髄や視床下部に病変が限局するタイプで高頻度に認められることが明らかになっている(Pittock2006)。既に同部位が障害されて過眠症状とオレキシン低値を認めた症例で AQP4 抗体が陽性である症例も見いだされている(Kanbayashi2009)。脱髄性疾患によるオレキシン神経障害は加療により改善し、オレキシン値も正常値に戻るが、治療前後で夜間睡眠脳波検査や反復入眠潜時検査、オレキシン値の測定、HLA の有無の検索を行い、多角的に検討して、過眠症状の発症の機序の解明に役立てられると考えている。(2)(NMDAR) 抗 NMDAR 脳炎は、若年女性に好発する自己免疫性の卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎である(Dalmau2009)。非特異的な感冒様症状の後、精神運動興奮や妄想様の言動、緊張病性昏迷を呈するため、精神疾患とみなされ精神科入院となることが多い。その後、典型例ではけいれん発作や意識レベルの低下、中枢性の低換気、呼吸不全、多彩な自律神経症状、不随意運動など多彩な身体症状を呈する。この経過がこれまでに「悪性(致死性)緊張病」と呼び慣らされていたケースと類似点が多く、上記診断で加療が行われた中に抗 NMDAR 脳炎の患者が存在した可能性を考えている。我々は精神症状が主体で身体症状が軽微なケースも経験しており、統合失調症、あるいは非定型精神病などの診断で精神科のみで加療が行われてきた症例が複数存在している。本疾患は、自然経過にて完全寛解が認められた症例も確認されており、身体症状が重篤でない群については精神科疾患として現在も加療が行われている症例があるものと推測する。精神科のみにて加療を行っていた症例のうち、抗 NMDAR 抗体陽性が指摘されたことより精

査が施行され、合併していた卵巣奇形腫切除を施行し症状改善を得ている場合がある。抗 NMDAR 抗体は、正常卵巣あるいは奇形腫に発現した NR1 + NR2 複合体に対する抗体が BBB を通過して脳内を攻撃、脳炎を生じるものと推定される

2. 研究の目的

本研究の目的は、自己抗体(AQP4, NMDAR)に起因する睡眠障害と精神疾患の病態の解明である。(1)オレキシン神経の障害で起こる2次性の過眠症の病態を検討し、アクアポリン 4(AQP4)抗体による疾患概念を確立すること。(2) 辺縁系脳炎が精神病症状を呈することは知られていたが、中でも抗 NMDA 受容体(R)脳炎の存在が認知されるようになってきた。精神科疾患の中で抗体陽性例が指摘されており、主に統合失調症圏内の症例にて抗 NMDAR 抗体 の測定を行い、陽性例についてはその症状や経過などについてと比較検討を行う。

3. 研究の方法

自己抗体(AQP4, NMDAR)に起因する睡眠障害と精神疾患の病態の解明のために、(1)約 200 例の2次性の過眠症にて 抗 AQP4 抗体と髄液中オレキシン値を測定し、(2) 約 240 例の精神科疾患の中で抗 NMDAR 抗体を検索して、陽性例と 陰性例についてその症状や経過などについて比較検討を行う。臨床症状に関しては臨床経過、頭部 CT/MRI 所見、HLA-DNA タイピング(ナルコレプシーの合併との 鑑別診断のため)、Epworth 睡眠スケール、終夜睡眠脳波検査、反復入眠潜時検査(MSLT)、オレキシン値(RI キットを購入し測定)、AQP4 抗体(金沢医大)などを総合的に検討する。秋田市近郊の病院で該当症例がある場合には、通常の施設では実施が難しい終夜睡眠 脳波検査、反復入眠潜時検査を出張にて、主治医と共に施行する。国内の医療機関からも診断等の目的のために 臨床経過の詳細と検体の送付を受けた場合には測定実験を行う。秋田大学に検査入院時にはクリニカルパスを用いて、効率的に検査を進める。

4. 研究成果

(1) 傍正中視床下部の病変により2次性にオレキシン神経が障害された過眠症が多く報告されており、2004年にMSのサブタイプであるNMOに特異的に検出される自己抗体が発見され、その標的抗原は脳内の水分子チャネルであるAQP4であることが見出された。AQP4抗体が陰性でもMOG抗体陽性のNMO spectrum disorder 症例など報告されており、亜型が存在する。AQP4抗体の陽性例、陰性例、および抗MOG抗体陽性例のオレキシン値についても検討した。NMO33症例のうちで、AQP4抗体陽性例は25例、AQP4抗体陰性例は8例、男性2例のみMOG抗体陽性であった。オレキシン値はMOG陽性例では比較的に高値であった。両抗体とも陰性例では、ステロイドパルスや グロブリン療法後のオレキシン値の改善が乏しかった。(2) 抗 NMDA 受

容体抗体に関しては、血清での測定症例では偽陽性の場合があるとの指摘もあり、髄液だけの症例に限定して検討を行った。金沢医大での測定例も対象に加えて、精神科由来の髄液 169 例での測定のうちで 14 例で陽性であった。その他に 20 例の睡眠障害の測定のうちで、4 例の陽性例を見いだした。14 例のうち 7 例は脳炎に至った症例であり、当初は緊張病と診断されていた。もう 7 例は神経症状の無い精神症状のみの症例であり、精神科の診断としては、緊張病 3 例、短期精神障害 2 例、統合失調症 2 例であった。睡眠障害の 4 例の陽性例の内、3 例がナルコレプシーで、1 例が反復性過眠症であった。神経症状の無い精神症状のみの症例に注目して詳細な解析を継続中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1: Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Matsubara T, Inoue Y, Iijima M, Mizuno S, Horie J, Hirata K, Shimizu T, Kanbayashi T. Cerebrospinal fluid orexin-A levels in systemic lupus erythematosus patients presenting with excessive daytime sleepiness. *Lupus*. 2018 Jan 1;961203318778767. doi: (査読有)10.1177/0961203318778767. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29848165.

2: Kaushik MK, Aritake K, Imanishi A, Kanbayashi T, Ichikawa T, Shimizu T, Urade Y, Yanagisawa M. Continuous intrathecal orexin delivery inhibits cataplexy in a murine model of narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jun 5;115(23):6046-6051. doi: 10.1073/pnas.1722686115. Epub 2018 May 21. PubMed PMID: 29784823. (査読有)

3: Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A, Tsutsui K, Sagawa Y, Kikuchi YS, Takeshima M, Yoshizawa K, Uemura S, Shimizu T. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Feb

8;14:451-457. doi: 10.2147/NDT.S158651. eCollection 2018. (査読有)

4: Tsutsui K, Kanbayashi T, Takaki M, Omori Y, Imai Y, Nishino S, Tanaka K, Shimizu T. N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Feb 8;13:339-345. doi: 10.2147/NDT.S125800. eCollection 2017.

PubMed PMID: 28223808; PubMed Central PMCID: PMC5308574. (査読有)

5: Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Maeda H, Nokura K, Tohyama J, Hirata K, Shimizu T, Kanbayashi T. Hypocretin-1 levels in the cerebrospinal fluid of patients with Percheron artery infarction with or without midbrain involvement: A case series. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(29):e4281. doi: 10.1097/MD.0000000000004281. PubMed PMID: 27442666; PubMed Central PMCID: PMC5265783. (査読有)

6: Omokawa M, Ayabe T, Nagai T, Imanishi A, Omokawa A, Nishino S, Sagawa Y, Shimizu T, Kanbayashi T. Decline of CSF orexin (hypocretin) levels in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 May;170A(5):1181-6. doi: 10.1002/ajmg.a.37542. Epub 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26738920. (査読有)

7: 抗 Ma2 抗体陽性であり、精巣腫瘍を認め た症候性ナルコレプシー患者の一例
Author: 今西 彩, 成田 恵理子, 池田 祐介, 山辺 拓也, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 睡眠医療 (1882-2096)12 巻 1 号 Page85-89(2018.03) (査読有)

[学会発表](計 13 件)

1. 脳脊髄液中オレキシン A(ヒポクレチン-1)測定における RIA 及び ELISA の比較

Author: 小野 太輔, 今西 彩, 大森 佑貴, 佐川 洋平, 筒井 幸, 成田 恵理子, 吉沢 和久, 馬越 秋瀬, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 42 回 Page229(2017.06)

2. オレキシン中間値の症候性過眠症の特徴
Author: 小野 宏晃, 今西 彩, 馬越 秋瀬, 吉沢 和久, 佐川 洋平, 成田 恵理子, 岩城 忍, 相澤 里香, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 42 回 Page226(2017.06)

3. 二次性のナルコレプシーを来す遺伝性の疾患 ニーマンピック病 C 型におけるオレキシン濃度の検討
Author: 今西 彩, 川添 僚也, 濱田 悠介, 小野 太輔, 大森 佑貴, 佐川 洋平, 筒井 幸, 神林 崇, 酒井 規夫, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 42 回 Page185(2017.06)

4. 抗 Ma2 抗体陽性であった症候性ナルコレプシー患者の 1 例
Author: 今西 彩, 成田 恵理子, 池田 祐介, 山辺 拓也, 西田 晶子, 大森 佑貴, 平野 梨聖, 倉澤 悠紀, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 41 回 Page279(2016.07)

5. Neuromyelitis optica spectrum disorder の抗 MOG 抗体とオレキシン値の検討
Author: 久保田 弘樹, 今西 彩, 矢野 珠巨, 佐川 洋平, 筒井 幸, 小野 太輔, 野澤 成大, 神林 崇, 高橋 勉, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 41 回 Page241(2016.07)

6. 過眠症状を伴う筋強直性ジストロフィーにおける脳脊髄液中オレキシン値の検討
Author: 大森 佑貴, 今西 彩, 神林 崇, 筒井 幸, 高橋 裕哉, 佐川 洋平, 高橋 淳, 小野 太輔, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 41 回 Page234(2016.07)

7. 抗 Ma2 抗体陽性であった症候性ナルコレプシーの 1 例
Author: 成田 恵理子, 今西 彩, 池田 祐介, 川辺 拓也, 大森 佑貴, 筒井 幸, 佐川 洋平, 高橋 淳, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 精神神経学雑誌 (0033-2658)2016 特別号 Page S525(2016.06)

8. 精神症状を来す自己免疫性脳症 精神科領域における抗 NMDA 受容体抗体陽性例
Author: 筒井 幸, 大森 佑貴, 森 朱音, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 精神神経学雑誌 (0033-2658)2016 特別号 Page S245(2016.06)

9. 統合失調症を中心とした精神疾患における抗 NMDA 受容体抗体等の検討
Author: 大森 佑貴, 筒井 幸, 神林 崇, 草薙 宏明, 佐川 洋平, 高橋 淳, 面川 真由, 今西 彩, 田中 恵子, 清水 徹男 Source: 精神神経学雑誌 (0033-2658)2015 特別 Page S597(2015.06)

10. 抗 GluR 抗体陽性辺縁系脳炎の 4 症例
Author: 面川 真由, 佐々木 倫子, 神林 崇, 森 朱音, 佐川 洋平, 大森 佑貴, 嵯峨 佑史, 筒井 幸, 高橋 幸利, 清水 徹男 Source: 精神神経学雑誌 (0033-2658)2015 特別 Page S369(2015.06)

11. Klinefelter 症候群 (KFS) で、中枢性過眠症を発症した 2 例
Author: 今西 彩, 大森 佑貴, 面川 真由, 佐川 洋平, 高橋 淳, 高橋 裕也, 加藤 信之, 鈴木 りほ, 神林 崇, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 40 回 Page273(2015.07)

12. 過眠症状を認めるパーキンソン病におけるオレキシン神経系とアストロサイト活性化の関与
Author: 高橋 裕哉, 神林 崇, 今西 彩, 佐川 洋平, 筒井 幸, 草薙 宏明, 清水 徹男 Source: 日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 40 回 Page240(2015.07)

13. ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン

接種後に過眠症状を呈した症例の脳脊髄液中オレキシン値検討 Author：佐川 洋平, 今西 彩, 谷口 雄大, 臼元 亜可理, 弓削 康太郎, 小鳥居 望, 木下 朋実, 平井 利明, 大森 佑貴, 面川 真由, 高橋 淳, 佐藤 雅俊, 神林 崇, 清水 徹男 Source：日本睡眠学会定期学術集会プログラム・抄録集 40 回 Page231(2015.07)

〔図書〕(計 1 件)

Kanbayashi T, Imanishi A, Omori Y, Sagawa Y, Takahashi Y, Omokawa M, Sato M, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. A Clinical Guide, 2nd edition. Editors: Goswami, Meeta, Thorpy, Michael J., Pandi-Perumal, S.R. (Eds.) Symptomatic Narcolepsy or Hypersomnolence with and Without Hypocretin (Orexin) Deficiency, 95-128, Springer, New York City, 2016

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 徹男 (SHIMIZU, Tetsuo)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90170977

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()