

令和元年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：2016～2018

課題番号：16K10203

研究課題名(和文)自己抗体に起因する睡眠覚醒障害と精神疾患の病態の解明

研究課題名(英文) Evaluation of the pathogenesis of hypersomnolence and psychosis disorders caused by auto-antibodies

研究代表者

神林 崇 (Kanbayashi, Takashi)

秋田大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50323150

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)：NMO36症例のうち、AQP4抗体陽性例は28例、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、加療後のオレキシン値の改善が乏しかった。NMDAR抗体は169例のうちで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の症例であり、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。その他に25例の睡眠障害で、6例の陽性例を見いだした。睡眠障害の6例の陽性例の内、5例がナルコレプシーで、1例が反復性過眠症であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オレキシン神経障害を来して、過眠症状を示すNMO36症例のうち、AQP4抗体陽性例は28例と大部分を占めている。NMOの国際診断基準の中核症状の1つにも過眠症状があげられており、頻度が高いことは妥当な結果と思われる。NMDAR抗体が精神症状のみの7例で陽性であったことは特筆すべきことであり、統合失調症と考えられていた症例のうちで、僅かではあるが神経抗体により症状が発現している症例が存在することになる。睡眠障害に精神症状を呈した症例でも陽性例があり、抗体による精神症状の発現は希有な物ではないと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Of the 36 NMO cases, 28 were positive for AQP4 antibody, 8 were negative, and 2 were negative for MOG. Orexin levels were relatively high in MOG positive cases. In both cases where both antibodies were negative, improvement in orexin levels after treatment was poor. NMDAR antibody was positive in 14 out of 169 cases. Seven of the 14 cases had encephalitis and were initially diagnosed with tension disease. The other 7 cases were cases of only mental symptoms without neurological symptoms, and psychiatric diagnosis was 3 cases of tension disorders, 2 cases of short-term mental disorders and 2 cases of schizophrenia. In 25 sleep disorders, 6 positive cases were found. 5 were narcolepsy and 1 was recurrent hypersomnia in these 6 positive cases.

研究分野：睡眠覚醒障害

キーワード：睡眠覚醒障害 抗NMDA受容体脳炎

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

1. 研究開始当初の背景

(1)(過眠症)2000年までは睡眠・覚醒障害の診断のために有用な生化学的なマーカーは無く、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による症候性の過眠症としては、自己免疫性神経疾患である多発性硬化症(MS)や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)や特に視神経脊髄炎(NMO)で高頻度である(Kanbayashi2009, 2015)。視床下部の正中部に病変が存在する機序は不明であったが、この部位がアクアポリン4(AQP4)の分布のパターンの一致していることと、NMOで見つかったNMO-IgG=AQP4抗体であることが明らかになった(Pittock2006)。一方で視床下部に病変はあるもAQP4陰性例では、myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体やMa2抗体が陽性の報告もある。

NMOの病態はMS同様の脱髄ではなく、AQP4抗体を介するアストロサイトの傷害(アストロサイトパチー)であることが示された(Lucchinetti2014)。急性期のNMO患者の髄液ではアストロサイトの細胞骨格蛋白であるglial fibrillary acidic protein (GFAP)の増加も認められている。本態性ナルコレプシーでもGFAPが高値であると報告され(Feneberg2013)、我々も本態性や症候性ナルコレプシーにてGFAPが高値であることを見いだした(Takahashi, Kanbayashi2015)。オレキシン値とGFAP値の間には負の相関が認められ、アストロサイトパチーがオレキシン神経系の障害に関与していることが示唆された。本研究では本態性と症候性のナルコレプシーや過眠症についてGFAP値とオレキシン値の測定を行い、発症の時期を含めた検討をする。NMOではAQP4抗体によってアストロサイトパチーが起こるが、同様にナルコレプシーの誘因となる抗体の検討を行う。

(2)(精神疾患)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)。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、精神科への受診や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、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」と呼ばれていたケースと類似点が多く、これらの中に抗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神経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されてきた症例が複数存在している。本疾患は、自然経過にて改善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加療が行われている症例があるものと推測する。加療中に、抗体陽性が判明して精査が行われ、合併していた卵巣奇形腫を切除して症状改善を得た症例もある。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、脳障害を生じるものと推定される。

病因論で考えれば、AQP4、NMDARとMOGは細胞表面抗原に対する抗体であり、Ma2は細胞内に対する抗体である。症状論で考えれば、NMDAR、Ma2は辺縁系脳炎となりやすく、AQP4とMOGは脳炎の頻度は低い。

2. 研究の目的

研究の目的は、自己抗体(AQP4、MOG、Ma2、NMDAR)に起因する睡眠覚醒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、自己抗体(AQP4、MOG、Ma2)による発症と、本態性のナルコレプシーも含めてアストロサイト障害への関与を検討すること。(2)辺縁系脳炎は精神病症状を呈するが、NMDA受容体(R)による辺縁系脳炎の病態が明らかになっている。統合失調症と精神症状のあるナルコレプシーにてNMDAR抗体の測定を行い、陽性例について症状や経過などについての比較検討を行う。

3. 研究の方法

自己抗体(AQP4、MOG、Ma2、NMDAR)に起因する睡眠覚醒障害と精神疾患の病態の解明のために、(1)オレキシン神経の障害で起こる症候性の過眠症にて、自己抗体(AQP4、MOG、Ma2)を検索し、本態性のナルコレプシーも含めてGFAPを測定する。(2)統合失調症と精神症状のあるナルコレプシーにてMDAR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の比較検討を行う。

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、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ンネルである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。NMO36症例のうちで、AQP4抗体陽性例は28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25例の睡眠障害の測定のうちで、6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6例の陽性例の内、5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

〔雑誌論文〕(計22件) 英語論文は全て査読あり。

- 1: Yasuda K, Maki T, Takata M, Kimura K, Takahashi T, Kanbayashi T, Murase N, Ohtani R, Takahashi R, Nakamura M. Bilateral oculomotor nerve palsy in a case of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurosci*. 2019 Jun 6. pii: S0967-5868(19)30475-8. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.043.
- 2: Hamada Y, Takata T, Kawakita R, Kobara H, Okada M, Tamiya T, Kanbayashi T, Touge T, Deguchi K, Masaki T. Orexin secretion abnormality involved in excessive somnolence in CNS lymphoma without hypothalamic lesions. *J Clin Neurosci*. 2019 Jun;64:6-7. doi:10.1016/j.jocn. 2019.03.066.
- 3: Miyagawa T, Khor SS, Toyoda H, Kanbayashi T, et al., A variant at 9q34.11 is associated with HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *J Hum Genet*. 2018 Dec;63(12):1259-1267. doi: 10.1038/s10038-018-0518-8.
- 4: Ono T, Kanbayashi T, Yoshizawa K, Nishino S, Shimizu T. Measurement of cerebrospinal fluid orexin-A (hypocretin-1) by enzyme-linked immunosorbent assay: A comparison with radioimmunoassay. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Nov;72(11):849-850. doi: 10.1111/pcn.12780. Epub 2018 Oct 8.
- 5: Usuda M, Kodaira M, Ogawa Y, Kanbayashi T, Yanagisawa S, Sekijima Y. Fluctuating CSF hypocretin-1 levels in mild brain trauma-induced Kleine-Levin syndrome. *J Neurol Sci*. 2018 Aug 15;391:10-11. doi:10.1016/ j.jns.2018.05.011.
- 6: Yanagishita T, Ito S, Ohtani Y, Eto K, Kanbayashi T, Oguni H, Nagata S. Two cases of childhood narcolepsy mimicking epileptic seizures in video-EEG/EMG. *Brain Dev*. 2018 Nov;40(10):939-942. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.015.
- 7: 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 Oct;27(11): 1847-1853. doi: 10.1177/0961203318778767.
- 8: 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.
- 9: 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.
- 10: 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.
- 11: 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.
- 12: 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.
- 13: 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*. 2016 Feb;36(1):92-3. doi: 10.1097/JCP.0000000000000439.
- 14.抗 NMDA 受容体脳炎：筒井 幸，馬越 秋瀬，神林 崇，田中 恵子，清水 徹男，三島 和夫：臨床精神医学(0300-032X)48 巻 1 号 Page11-16(2019.01)(査読なし)
- 15.抗NMDA受容体脳炎とカタトニア：筒井 幸，馬越 秋瀬，神林 崇，清水 徹男：精神科治療学(0912-1862)33巻6号 Page729-733 (2018.06) (査読なし)
- 16.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：今西 彩，成田 恵理子，池田 祐介，山辺 拓也，神林 崇，清水 徹男：睡眠医療(1882-2096)12巻1号 Page85-89(2018.03) (査読あり)
- 17.過眠障害 過眠症診療の実際：小野 太輔，神林 崇：医学のあゆみ(0039-2359)別冊睡眠障害診療29のエッセンス Page121-126 (2017.09) (査読なし)
- 18.睡眠-覚醒障害群 ナルコレプシー：大森 佑貴，今西 彩，竹越 結生，神林 崇，清水 徹男：日本臨床(0047-1852)別冊精神医学症候群II Page367-373(2017.06) (査読なし)
- 19.睡眠障害と関連した心・身疾患の豆知識 中枢性過眠症と神経免疫疾患 脱髄性疾患および抗AQP4抗体、抗Ma2抗体、抗NMDA受容体抗体による脳症：今西 彩，神林 崇，久保田 弘樹，筒井 幸，佐川 洋平，竹島 正浩，大森 佑貴，高橋 裕哉，小野 太輔，清水 徹男：睡眠医療(1882-2096)10巻4号 Page591-597 (2016.12) (査読なし)
- 20.統合失調症との類縁/鑑別病態再検討 統合失調症と抗NMDA受容体脳炎との鑑別：筒井 幸，神林 崇，田中 恵子，清水 徹男：精神科治療学(0912-1862)31巻増 Page377-380 (2016.10) (査読なし)
- 21.【抗NMDA受容体脳炎】抗NMDA受容体脳炎の概念：筒井 幸，神林 崇，田中 恵子，清水 徹男：精神科(1347-4790)28巻6号 Page488-491 (2016.06) (査読なし)
- 22.精神症状を呈した再発性多発軟骨炎の1例：大森 佑貴，草薙 宏明，筒井 幸，高橋 淳，安宅 慶一郎，奈良 瑞穂，利川 嘉明，大谷 隆浩，高橋 聡，齋藤 英知，神林 崇，清水 徹男：精神科治療学(0912-1862)31巻2号 Page247-253(2016.02) (査読なし)

〔学会発表〕(計 19 件)

- 1.過眠性障害における髄液の抗NMDA受容体(R)抗体が陽性の症例の検討：竹越 結生，今西 彩，筒井 幸，大森 佑貴，神林 崇，高橋 裕哉，小野 太輔，田中 恵子，清水 徹男
：精神神経学会、2017年6月、名古屋
- 2.自己抗体と精神症状 古典的自己抗体と精神症状：筒井 幸，神林 崇，松本 康宏，佐々木 諒，田中 恵子，清水 徹男：精神神経学会、2017年6月、名古屋
- 3.自己抗体と精神症状 精神症状を主徴とする自己免疫性脳炎 自己抗体に関する最近の話題：田中 恵子(新潟大学脳研究所 細胞神経生物学)，大野 萌，齋藤 摩美，筒井 幸，神林 崇，崎村 建司：精神神経学会、2017年6月、名古屋
- 4.生体腎移植術後とナルコレプシータイプ1の加療中に幻覚妄想状態を呈した1例：吉沢 和久，佐川 洋平，今西 彩，大森 佑貴，神林 崇，清水 徹男：日本睡眠学会、2018年7月、札幌
- 5.視床下部病変を呈した全身性エリテマトーデス患者4例における髄液オレキシン値の検討：鈴木 圭輔，宮本 雅之，宮本 智之，松原 健朗，井上 雄吉，飯嶋 睦，水野 聡子，堀江 淳一，平田 幸一，清水 徹男，神林 崇：日本睡眠学会、2018年7月、札幌
- 6.睡眠障害の神経生物学：動物実験から臨床研究 多発性硬化症、視神経脊髄炎での過眠症：神林 崇，今西 彩，高橋 裕哉，大森 佑貴，筒井 幸，吉沢 和久，鈴木 りほ，竹島 正浩，小野 太輔，清水 徹男：日本睡眠学会、2018年7月、札幌
- 7.精神疾患における抗NMDA受容体抗体保有率の検討：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：精神神経学会、2018年6月、神戸
- 8.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：筒井 幸，松本 康宏，升川 仁，馬越 秋瀬，神林 崇，田中 恵子，清水 徹男：精神神経学会、2018年6月、神戸
- 9.経過中に過眠を呈し、髄液オレキシン低値を認めたADEMの1例：野口 隼，寺嶋 宙，占部 良介，片山 菜穂子，神岡 哲治，柿本 優，武井 剛，久保田 雅也，金子 仁彦，高橋 利幸，神林 崇：小児神経学会 2017年6月、大阪
- 10.関節リウマチ治療中にリウマチ性髄膜炎および視神経脊髄炎関連疾患を合併した60歳女性：富施 敦仁，中原 登志樹，神林 崇，服部 信孝：神経学会、2017年9月、京都
- 11.両側視床下部病変により急性期に過眠、肥満、低体温を呈したNMO関連疾患患者の経過：鈴木 圭輔，宮本 雅之，永島 隆秀，駒ヶ嶺 朋子，高橋 利幸，中島 一郎，神林 崇，平田 幸一：神経治療学会、2016年10月、米子
- 12.視床下部・下垂体病変により日中の過眠と中枢性尿崩症を呈した全身性エリテマトーデスの1例：堀江 淳一，鈴木 圭輔，永島 隆秀，宮本 雅之，宮本 智之，神林 崇，平田 幸一：神経治療学会、2016年10月、米子
13. 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1例：今西 彩，大森 佑貴，成田 恵理子，池田 祐介，平野 梨聖，倉澤 悠紀，鈴木 りほ，加藤 信之，筒井 幸，佐川 洋平，神林 崇，清水 徹男：日本泌尿器科学会、2016年4月、仙台
- 14.神経ペーチェット病による視床下部病変により髄液オレキシン低値を認めた41歳男性例：藤田 裕明，鈴木 圭輔，沼尾 文香，渡邊 悠児，永島 隆秀，高嶋 良太郎，宮本 雅之，宮本 智之，作田 英樹，神林 崇，平田 幸一：日本睡眠学会、2016年7月、東京
- 15.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：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：日本睡眠学会、2016年7月、東京

16. Neuromyelitis optica spectrum disorderの抗MOG抗体とオレキシン値の検討：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：日本睡眠学会、2016年7月、東京

17.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：今西 彩，成田 恵理子，池田 祐介，山辺 拓也，大森 佑貴，平野 梨聖，倉澤 悠紀，鈴木 りほ，加藤 信之，筒井 幸，佐川 洋平，神林 崇，清水 徹男：不眠研究会、2016年9月、東京

18.抗Ma2抗体陽性であった症候性ナルコレプシーの1例：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：精神神経学会、2016年6月、東京

19.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：筒井 幸，大森 佑貴，森 朱音，神林 崇，清水 徹男：精神神経学会、2016年6月、東京

〔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 件) 名称：発明者：権利者：種類：番号：出願年：国内外の別：

取得状況(計 件) 名称：発明者：権利者：種類：番号：取得年：国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者 研究分担者氏名：ローマ字氏名：所属研究機関名：部局名：職名：研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者 研究協力者氏名：ローマ字氏名：

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。