

令和元年5月30日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16377

研究課題名(和文) 抗NMDA受容体抗体がうつ病の予後経過に与える影響の検討

研究課題名(英文) The impact of anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor antibodies on the clinical prognosis of major depressive disorder

研究代表者

酒本 真次 (SAKAMOTO, SHINJI)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：30747093

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)：うつ病の病態機序においてN-methyl-D-aspartate受容体(NMDAR)の関与が指摘されるものの、うつ病患者における抗NMDAR抗体の保有率に関する研究は不足している。本研究において、うつ病を含む気分障害患者の血清・髄液中の抗NMDAR抗体保有率を調査したところ、63名中4名(6.3%)で陽性であり、また抗体価と精神症状に弱いながら相関がみられた。初期診断で気分障害と診断される患者の中に、抗NMDAR抗体脳炎患者が混在している可能性が明らかとなり、両疾患がグルタミン酸神経伝達の機能障害という共通の病態機序を持つためであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究により、うつ病という大きな社会的損失をもたらす精神疾患に対し、自己免疫という観点から生物学的基盤の解明と、それに基づいた革新的治療をもたらす可能性が示唆された。たとえば、抗NMDAR抗体脳炎に対して有効な抗炎症療法、抗免疫療法、抗腫瘍療法がうつ病患者に対しても有効となる可能性も考えられる。また、向精神薬や電気痙攣療法に反応不良な難治性うつ病患者においても抗NMDAR抗体を同定することで、新たな治療選択肢が増える可能性もある。以上のことから本研究は、うつ病の病態解明のみならず、うつ病患者に対する新たな治療法開拓の可能性を持った、社会的意義の大きな研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Anti-N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is increasingly recognized as one part of etiology about major depressive disorders, but there are few studies about the relationships between anti-NMDAR encephalitis and major depressive disorder. We firstly tested anti-NMDAR antibody in serum and cerebrospinal fluid of patients with mood disorder including major depressive disorder. Four of 64 patients (6.3%) had anti-NMDAR antibodies in cerebrospinal fluid. There was the weak correlation between titer of anti-NMDAR antibody in cerebrospinal fluid and severity of patients. We found that some patients who had been initially diagnosed with mood disorder had anti-NMDAR antibodies occasionally, because of the common pathophysiology as a dysfunction of the glutamatergic system.

研究分野：精神病態学

キーワード：抗NMDAR抗体 脳炎 気分障害 うつ病 グルタミン酸

1. 研究開始当初の背景

うつ病は日常生活・社会生活において様々な障害をもたらす疾患であり、生涯有病率は16%と非常に高く、うつ病患者の約10~20%が薬剤に反応せず慢性化し不良な予後をもたらす。また平成27年の国内の自殺者24,554名のうち約5,000名がうつ病が原因であり、大きな社会的損失をもたらす。そのため、うつ病の病態解明は精神科領域における最重要課題の1つであり、病態研究が進められてきた。グルタミン酸仮説、慢性炎症仮説、モノアミン仮説、視床下部・下垂体・副腎系仮説など様々な病態仮説が提唱されているが、この中で近年有力とされている仮説にグルタミン酸仮説がある(図1)。その根拠として、うつ病の動物モデルにおいては、ストレスにより辺縁系や大脳皮質におけるグルタミン酸の放出が高まり、グルタミン酸神経伝達が亢進することで細胞毒性を生じ、大脳皮質の樹状突起密度の減少が起こり、シナプス数の減少や海馬などの脳体積の減少

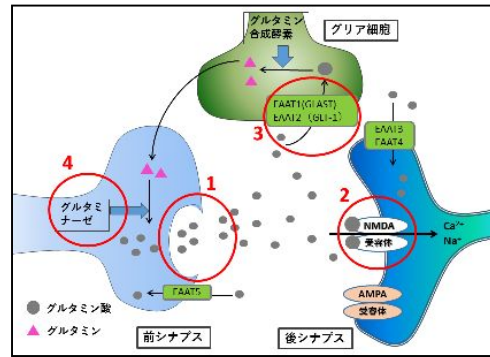


図1: うつ病のグルタミン酸仮説

ストレスにより、赤で囲んだグルタミン酸神経伝達系(1: 前シナプスグルタミン酸放出、2: 後シナプス NMDA 受容体、3: グリア細胞グルタミン酸トランスポーター、4: 前シナプスグルタミン酸代謝)が障害を受ける。(Sanacora et al., 2011より改変)

が見られることが示されている(Sanacora et al., 2011)。また、うつ病患者の脳脊髄液中でグルタミン酸の前駆体であるグルタミンの濃度が健常者と比べて高いことが示されている(Levine et al., 2000)。うつ病患者の死後脳研究においても、前頭皮質のグルタミン酸濃度は健常者と比較し高いことが示されている(Hashimoto et al., 2007)。

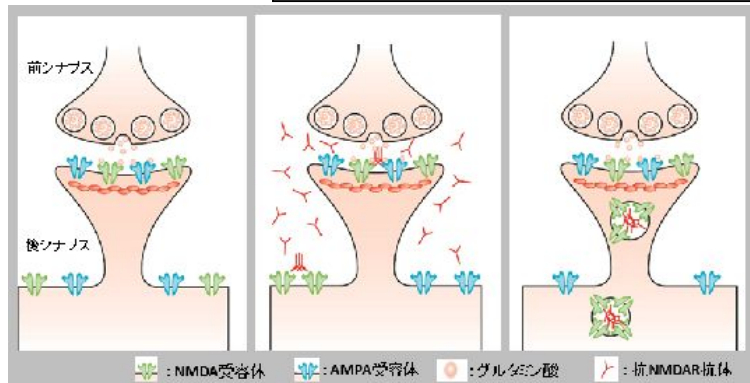


図2: 抗 NMDAR 抗体脳炎の機序

左: 前シナプスから放出されたグルタミン酸は、NMDAR や AMPA 受容体に結合する。
 中: シナプス間に抗 NMDAR 抗体が存在する場合、抗体が NMDAR に結合する。
 右: 結合した抗体によって、NMDAR が内在化され、シナプス後膜の NMDAR 数が減少する。(Dalmau et al., 2011より改変)

またグルタミン酸受容体の1つである N-methyl-D-aspartate 受容体(NMDAR)のアンタゴニストであるケタミンは、治療抵抗性うつ病に対し有効である(Berman et al., 2000)。さらに、難治性うつ病に対し有効である電気痙攣療法は、動物実験において海馬の NMDAR 数を減少させることが報告されている(Fumagalli et al., 2010)。

Dalmau らが2007年に提唱した疾患である「抗 NMDAR 抗体脳炎」においても、うつ病に類似した症状がみられる。Dalmau らは、抑うつ、焦燥感、妄想などの精神症状を呈する12名の患者の脳脊髄液中より、NMDAR に対する自己抗体を検出した(Dalmau et al., 2007)。当初は、女性のみに見られる疾患とされ、卵巣腫瘍などを伴う傍腫瘍性脳炎と考えられていたが、近年は男性例や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)。疾患の経過の初期に抑うつをはじめとする精神症状がみられるため、患者の77%が初診で精神科医療機関を受診する(Dalmau et al., 2011)。そこで Steiner らは、健常者とうつ病患者において血清の抗 NMDAR 抗体の陽性率を検討したところ、健常者の陽性率が230名中1名(0.4%)であったのに対し、うつ病患者の陽性率は99名中5名(5.1%)と高かった(Steiner et al., 2014)。しかし髄液における検討は行われなかった。抗 NMDAR 抗体脳炎の機序として、Dalmau らは、抗 NMDAR 抗体が NMDAR と結合することで NMDAR が内在化され、シナプス後膜の NMDAR 数が減少するとしている(Dalmau et al., 2011)(図2)。また抗 NMDAR 抗体の機能解析も行われており、ラットの初代海馬培養細胞を抗 NMDAR 抗体で処置することで、NMDAR がシナプス内に内在化し、表面への発現が減り神経伝達が減ること、そしてこの変化は可逆的であることが示された(Hughes et al., 2010)。また、抗 NMDAR 脳炎患者に対しても電気痙攣療法が有効であったという報告も見られ、これらの機序には NMDAR 抗体の内在化の改善が関与しているとされる(Jones et al., 2015)。精神疾患患者において抗 NMDAR 抗体が検出された場合、Dalmau らのように、精神科的診断を改め、抗 NMDAR 脳炎と診断しなおす考えがある(Dalmau et al., 2009)。しかし、これら抗 NMDAR 抗体陽性の精神疾患患者の中には、脳炎症状は認めず精神症状を主症状とするケースも多くみられることから、難治性精神疾患の一亜型として抗 NMDAR 抗体保有者が存在するとする考え(Senda et al., 2016)も最近では見られている。

2. 研究の目的

先行研究では、抗 NMDAR 抗体が統合失調症様症状を惹起する可能性があることが報告されているが、統合失調症以外の精神障害、特にうつ病をはじめとする気分障害との関連について検討している研究はまだ少ないのが現状である (Steiner et. al., 2014)。その気分障害の原因は複雑で多因子に及ぶ。また、高い有病率、難治化、高い自殺率、社会的・経済的損失の増大などを引き起こす疾患であるうつ病の克服は、精神科医療における至上命題である。以上のことから本研究では、気分障害の病態解明において自己免疫的な側面に焦点を当て、抗 NMDAR 抗体が気分障害に与える影響を検討する。

本研究で、抗 NMDAR 抗体がうつ病に与える影響を明らかにすることができれば、うつ病という大きな社会的損失をもたらす精神疾患に対し、全く新しい切り口での生物学的基盤の解明と、それに基づいた革新的治療をもたらす可能性がある。たとえば、抗 NMDAR 抗体脳炎に対して有効な、ステロイドパルスなどの抗炎症療法、血漿交換・免疫グロブリン大量投与などの抗免疫療法、リツキシマブ・シクロフォスファミドなどの化学療法がうつ病患者に対しても有効となる可能性も考えられる。また、向精神薬や電気痙攣療法に反応不良な難治性うつ病患者においても抗 NMDAR 抗体を同定することで、新たな治療選択肢が増える可能性もある。以上のことから本研究は、うつ病の病態解明のみならず、うつ病患者に対する新たな治療法開拓の可能性を持った、独創的な研究であると考えられる。

3. 研究の方法

1) 抗 NMDAR 抗体の陽性率の調査

2015 年 4 月～2018 年 5 月に岡山大学病院および関連病院を受診し、初期診断が気分障害と診断された患者 63 名を対象とした。診断は 2 名の精神科医により、DSM-5 に基づいて診断された。同意が得られた気分障害患者から血液または脳脊髄液を採取し保存した。病状により患者自身に同意する能力が得られない場合は代諾者の同意により採取し、症状が回復した時点で本人の同意を得た。HEK 培養細胞に NMDA1A+2B 抗原を強制発現した細胞に、患者の血清又は脳脊髄液の抗 NMDAR 抗体を抗原抗体反応させ、蛍光免疫染色する方法 (cell based assay 法) により、抗体の有無または抗体価を測定した。抗体価測定時は、髄液の希釈倍率を 2 倍、20 倍、40 倍、80 倍、160 倍、320 倍、640 倍、1280 倍で調整し、半定量的に測定を行った。陽性例でステロイドパルスなどの抗炎症療法、血漿交換・免疫グロブリン大量投与などの抗免疫療法、リツキシマブ・シクロフォスファミドなどの抗腫瘍療法を行った場合は、可能な限り治療の前後で検体を採取し比較した。

2) 臨床重症度・治療抵抗性との関連の検討

陽性例に対する臨床症状の重症度は、2 名の精神科医により簡易精神症状評価尺度 (BPRS 日本語版) を用いてそれぞれ評価し、スコアを平均した。臨床症状重症度は検体採取時に合わせて評価し、治療の前後で比較し、抗体価との関連を解析した。統計処理は SPSS Statistics version 19.0 を用いて単回帰分析を行った。なお本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受け、対象者全員から書面で同意を得た。

4. 研究成果

1) 抗 NMDAR 抗体の陽性率の調査

表 1: 抗 NMDAR 抗体陽性患者の臨床所見

患者	#1	#2	#3	#4
年齢/性別	22/女	49/女	25/男	13/女
先行感染	-	-	-	+
ストレスイベント	+	+	+	-
感覚過敏	+	+	+	+
腫瘍	+	-	-	-
意識障害	+	+	-	+
痙攣	+	-	-	-
遅発性神経学的所見	ジスキネジア	構音障害・眼振	構音障害	頬のしびれ
EEG	+	-	+	+
MRI	-	+	-	-
CSF 所見*	+	+	+	-
オリゴクローナルバンド	+	+	+	N/A
他の自己抗体	抗カルジオリピン抗体	抗アクアポリン 4 抗体	-	N/A

63 名中 4 名の髄液から抗 NMDAR 抗体を検出した (表 1)。この 4 名は抗精神病薬または気分安定薬の治療に対して反応が乏しかった。神経学的所見は臨床経過に沿って経時的に出現し、4 名中、意識障害が 3 名、痙攣が 1 名、ジスキネジアが 3 名、頬のしびれが 1 名に見られた。また検査所見において、脳波異常が 3 名、頭部 MRI の異常所見が 1 名、髄液中の細胞数増多が 3 名、オリゴクローナルバンド陽性が 3 名であり、1 名に血中の抗アクアポリン 4 抗体陽性を認めた。それぞれの患者に免疫療法や必要に応じた抗腫瘍療法が施行され、効果が見られた。

2) 臨床重症度・治療抵抗性との関連の検討

BPRS は、測定不能であった 1 例を除き、3 名で免疫療法後のスコアが減少しており、抗 NMDAR 抗体の抗体価と BPRS スコアに弱い相関が見られた (図 3)。抗 NMDAR 抗体の抗体価と精神症状が関連している可能性が示唆された。

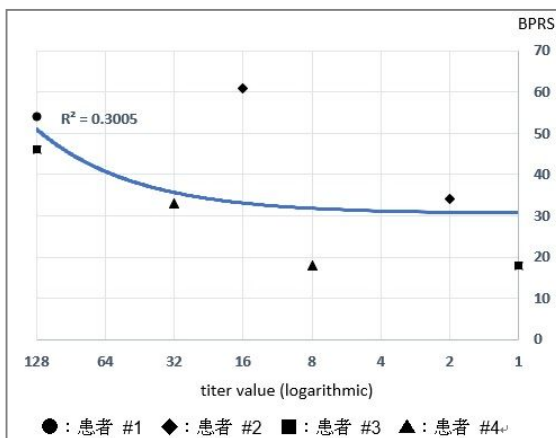


図 3 : 抗 NMDAR 抗体価と精神症状の関連

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Mizuki Y, Takaki M, Yamada N

Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry.

Acta Medica Okayama 2019 In Press 査読あり

[学会発表] (計 5 件)

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 回日本神経化学学会大会, 神戸, 2018.9.8、ポスター

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、2018.6.23、口演

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、2018.6.22、シンポジウム

Kawai H, Sakamoto S, Kishimoto M, Okahisa Y, Takaki M, Yamada N

The relationship of N-methyl-D-aspartate receptor antibody and psychiatric disorders

The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) 2018 Vienna World Congress,

2018.06.17、ポスター

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 2017.11.23、口演

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他] 0 件

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

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。