

令和 3 年 6 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16391

研究課題名(和文) 精神疾患類似の橋本脳症における抗神経抗体の病原性と脳機能障害の解明

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenicity and brain dysfunction of anti-neuronal antibody in Hashimoto's encephalopathy similar to mental illness

研究代表者

齋藤 知之 (SAITO, Tomoyuki)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：30648407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者18名と抗甲状腺抗体を持たない精神疾患患者9名の血清・髄液抗GluN1-NT抗体、抗GluN2B-NT2抗体を調べた。血清のみ健常者を対照とした。この結果、血清抗GluN1-NT/GluN2B-NT2抗体の抗体価は、抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者群の方が、健常者群よりも有意に高かった。また、髄液抗GluN1-NT/GluN2B-NT2抗体の抗体価は、抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者群の方が抗甲状腺抗体を持たない精神疾患患者群よりも有意に高かった。これより、精神疾患患者における抗甲状腺抗体は抗神経抗体の存在を示す可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

橋本脳症は抗甲状腺抗体を有する者に発生する脳炎である。精神症状主体の橋本脳症は、精神疾患と類似し、鑑別が困難である。本研究は精神疾患患者において、抗甲状腺抗体と抗神経抗体のうち抗GluN1-NT抗体および抗GluN2B-NT2抗体の関連性を示唆した。これは、精神症状主体の橋本脳症の疾患メカニズムの解明に寄与する重大な発見と考えられる。また、抗甲状腺抗体の有無が、抗神経抗体由来の精神症状を鑑別する糸口になる可能性を示唆しており、臨床上也極めて有用な発見と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The present study aims to examine antibodies to GluN1-NT and GluN2B-NT2 in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies (PPATs) and in those without (non-PPATs). Eighteen PPATs and nine non-PPATs were ultimately enrolled in the present study. We investigated serum and cerebrospinal fluid (CSF) antibodies to GluN1-NT and GluN2B-NT2 using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We also collected stored sera of eighteen healthy controls (HCs). The optical densities (ODs) of serum antibodies to GluN1-NT and GluN2B-NT2 were significantly higher in PPATs than in HCs. The ODs of CSF antibodies to GluN1-NT and GluN2B-NT2 were significantly higher in PPATs than in non-PPATs. Our finding indicates that detecting anti-thyroid antibodies in psychiatric patients would be a clue to consider the presense of anti-neuronal antibodies.

研究分野：精神医学

キーワード：抗神経抗体 抗グルタミン酸受容体抗体 精神疾患 橋本脳症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

橋本脳症は自己免疫性甲状腺炎に伴う自己免疫性脳炎であり、抗甲状腺抗体の有無が診断に関わる。現在のところ、橋本脳症には、精神症状主体の病型が存在することが分かっている。しかし、精神症状主体の橋本脳症の病態は未だ不明であり、統合失調症などの精神疾患と類似するため、鑑別診断は困難である。また、近年、抗グルタミン酸受容体抗体などの抗神経抗体と精神疾患との関連性を指摘する報告が増えている。

2. 研究の目的

本研究では、精神症状を主体とする橋本脳症の病態を調べるために、抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者 (Psychiatric patients with anti-thyroid antibodies: PPATs) をモデルとし、PPATs と抗神経抗体の一種である抗グルタミン酸受容体抗体との関連性を調べることを目的とした。

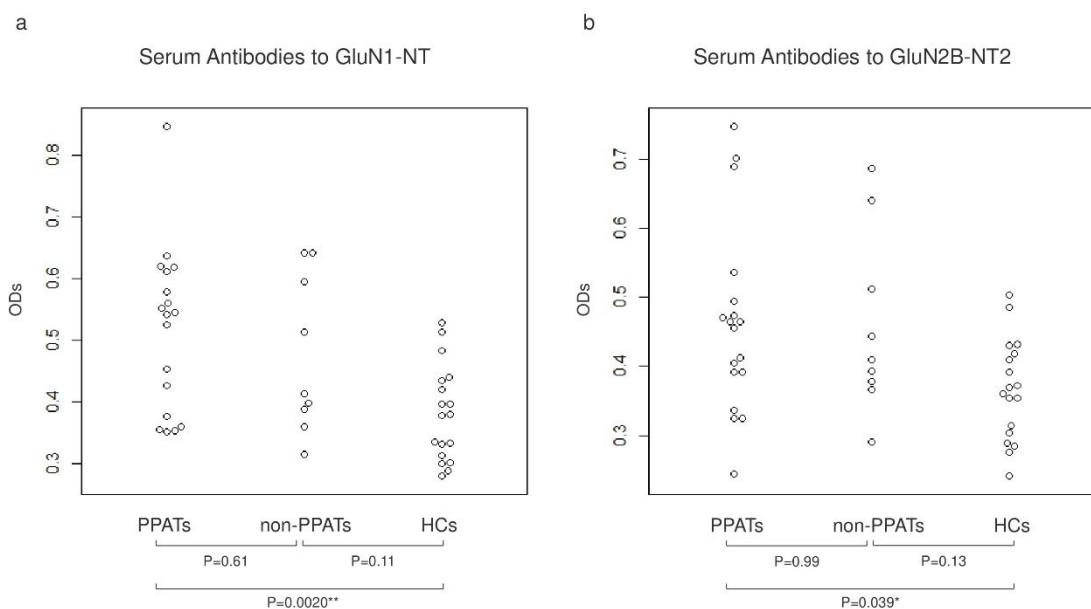
3. 研究の方法

横浜市立大学附属病院に入院した 20-60 歳の精神疾患患者のうち、PPATs 18 例、抗甲状腺抗体を有さない精神疾患患者 (non-PPATs) 9 例の血清および髄液を採取し、ELISA を用いてグルタミン酸受容体のサブタイプである GluN1-NT および GluN2B-NT2 に対する自己抗体を測定した。また、同大学のバイオバンクより、PPATs と年齢および性別をマッチングさせた健康者 (Healthy controls: HCs) 18 例の血清を収集し、同様に ELISA を用いて抗 GluN1-NT 抗体および抗 GluN2B-NT2 抗体を測定し、これを対照に用いた。

4. 研究成果

PPATs 群では血清抗 GluN1-NT 抗体および血清抗 GluN2B-NT2 抗体の抗体価が HCs 群より有意に高値であった (図 1 参照)。

図 1. 血清抗 GluN1-NT 抗体および血清抗 GluN2B-NT2 抗体の比較



また、PPATs 群の髄液中抗 GluN1-NT 抗体および抗 GluN2B-NT2 抗体の抗体価は、non-PPATs 群に比べて有意に高値であった (表 1 参照)。

表 1. PPATs および non-PPATs における抗 GluN1-NT 抗体および抗 GluN2B-NT2 抗体の比較

	PPATs (n=18)	Non-PPATs (n=9)	P	Pcorr
血清抗 GluN1-NT 抗体	0.518 ± 0.133	0.475 ± 0.126	0.42	0.51
血清抗 GluN2B-NT2 抗体	0.463 ± 0.136	0.458 ± 0.131	0.93	0.93
髄液抗 GluN1-NT 抗体	0.867 ± 0.267	0.558 ± 0.277	0.0099	0.030*
髄液抗 GluN2B-NT2 抗体	0.749 ± 0.312	0.429 ± 0.224	0.011	0.017*
抗 GluN1-NT 抗体の髄液/血清比	1.751 ± 0.578	1.162 ± 0.373	0.010	0.021*
抗 GluN2B-NT2 抗体の髄液/血清比	1.732 ± 0.832	0.907 ± 0.261	0.0080	0.048*

Pcorr : Benjamini-Hochberg 法で補正した P 値

この結果より、精神疾患患者における抗甲状腺抗体は、抗 GluN1-NT 抗体および抗 GluN2B-NT2 抗体の存在を予測する因子である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saito T, Tamura M, Chiba Y, Katsuse O, Suda A, Kamada A, Ikura T, Abe K, Ogawa M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ihata A, Hirayasu Y	4. 巻 379
2. 論文標題 Regional cerebral glucose metabolism in systemic lupus erythematosus patients with major depressive disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 127-130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2017.05.059	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoyuki Saito, Yuhei Chiba, Kie Abe, Saki Hattori, Masatoshi Miyachi, Omi Katsuse, Yukitoshi Takahashi, Akira Suda
2. 発表標題 Psychiatric Patients with Anti-thyroid Antibodies Presenting Elevation of Serum and Cerebrospinal Fluid Anti-glutamate Receptor Antibodies
3. 学会等名 19th WPA World Congress of Psychiatry（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 7. 斎藤 知之, 田村 真麻, 千葉 悠平, 勝瀬 大海, 須田 顕, 鎌田 鮎子, 伊倉 崇浩, 服部 早紀, 阿部 紀絵, 尾川 松義, 峯岸 薫, 吉見 竜介, 井畑 淳, 平安 良雄
2. 発表標題 うつ病を伴う全身性エリテマトーデス患者の局所脳糖代謝
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会
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
---------	---------