

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16647

研究課題名（和文）統合失調症患者血清に存在する抗体探索と脳画像的特徴を含めた病的意義の検証

研究課題名（英文）Exploration of Antibodies Present in the Serum of Schizophrenia Patients and Examination of Their Pathological Significance

研究代表者

中神 由香子（Nakagami, Yukako）

京都大学・学生総合支援機構・助教

研究者番号：60866185

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PDHA1抗体を測定するELISA法を確立し、統合失調症患者群と健常対照群の血清における抗体価を評価しました。二群の抗体価を統計学的に比較した結果、患者群の抗体価は健常対照群に比べて有意に高いことが示されました。また、平均値+2SDを超える、抗体価高値群の人数を二群で比較すると統計学的に有意な差が認められました。さらに、抗PDHA1抗体価と症状の経時的な変化を評価したところ、病状を反映する状態マーカーであるよりも、疾患に関連する特性マーカーである可能性が示唆されました。これにより、抗PDHA1抗体が統合失調症の診断マーカーとしての潜在的な有用性が示されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、一部の統合失調症患者の血清に抗PDHA1抗体が存在することを示し、この抗体が統合失調症の診断に役立つ可能性を示しました。本抗体を有する群における病態解明の鍵となると考えられます。また、この抗体が診断に使えるようになれば、早期診断や個別の治療が進むことが期待されます。さらに、本研究結果は、統合失調症の原因の一部に自己免疫異常が関与していることを支持する結果であり、今後の研究や新しい治療法の開発に活かされることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this study, we established an ELISA method to measure anti-PDHA1 antibodies and evaluated the antibody titers in the sera of patients with schizophrenia and healthy controls. A statistical comparison of the antibody titers between the two groups showed that the titers in the patient group were significantly higher than those in the control group. Additionally, in both groups, there were cases with high titers exceeding the mean value +2SD. Comparing the number of high-titer cases between the two groups revealed a statistically significant difference. Furthermore, an evaluation of the changes in anti-PDHA1 antibody titers and symptoms suggested that these antibodies are more likely to be trait markers associated with schizophrenia rather than state markers reflecting the condition. This indicates the potential usefulness of anti-PDHA1 antibodies as diagnostic markers for schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 自己抗体 ELISA 病的意義

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻覚や妄想などの精神症状を特徴とする精神疾患です。その病態は完全には解明されていません。現在のところ根治的な治療法は確立していないため、治療薬とされる抗精神病薬は対症療法的な役割で用いられているにすぎません。しかし、近年、様々な研究が進み、統合失調症の背景に存在する病態は多岐にわたり、一部の統合失調症患者の病態には自己免疫異常が関与していることが示されています。

我々は、これまでの研究で、ラットの脳を二次元電気泳動し、統合失調症患者の血清と健常対照の血清を用いて、二次元免疫プロットングを行いました。患者血清と反応したラット脳部位を質量分析し、統合失調症患者の血清には、抗 PDHA1 抗体が存在することを発見しました。2020 年にこの発見を論文化しましたが、その論文では、抗 PDHA1 抗体の統合失調症における病的意義については未検証でありました。

## 2. 研究の目的

筆者が 2020 年に報告した研究では、25 人の患者中 3 名で抗体が陽性であることをウエスタンプロットング法により確認しましたが、対象人数が計 50 人と少なく、2 群における抗体陽性率の統計学的有意差は認められませんでした。この研究を基に、抗 PDHA1 抗体の病的意義を明らかにするため、以下の 2 つの目的を設定しました。

- ・統合失調症患者群と健常対照群の 2 群において、抗 PDHA1 抗体の抗体価や陽性率が異なるかどうかを統計学的に評価すること。
- ・抗 PDHA1 抗体が統合失調症の病状を反映する状態マーカー (state marker) であるのか、それとも疾患そのものに関連する特性マーカー (trait marker) であるのかを検討すること。

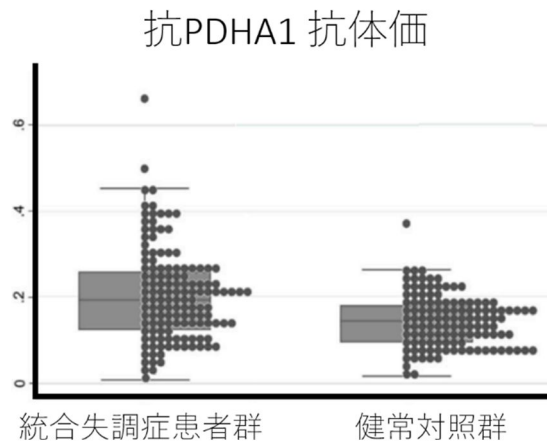
## 3. 研究の方法

本研究では、2018 年に報告した研究 (Nakagami et al., Schizophrenia Research 2018) で利用された統合失調症患者 136 名 (外来患者 15 名、入院患者 121 名) と健常対照群 123 名の血清を用いました。この 259 名の血清に対して我々が新規に構築した ELISA 法にて抗 PDHA1 抗体価を測定し、抗体価の平均値が 2 群で異なるかを統計学的に検定しました。さらに、抗体価の平均値 + 2SD をカットオフ値として抗体陽性人数を評価し、統計学的検定を行いました。検体の二次利用に関しては同意を取得しており、倫理委員会で承認された手順に従って研究を進めました。

次に、2020 年に抗体陽性と報告した 3 名について、臨床症状と抗体価の経時的変化を評価し、抗体価と臨床症状の関連性を検討しました。これにより、抗 PDHA1 抗体が統合失調症の病状を反映する状態マーカーなのか、それとも疾患に関連する特性マーカーなのかを明らかにすることを目指しました。

## 4. 研究成果

統合失調症患者群と健常対照群の抗体価の結果を右に示しました。ウェルチの t 検定の結果、患者群の抗体価は健常対照群に比べて有意に高い ( $t=5.276$ ,  $f=214.291$ ,  $p<0.001$ ) ことが示されました。また、259 名の抗体価の平均値 + 2SD をカットオフ値とした場合、患者群では 14 名、健常対照群では 1 名が高値を示し、イエーツの補正を用いたカイ二乗検定の結果、統合失調症患者群で抗体価が高い者が統計学的に有意に多いことが示されました ( $\chi^2(1) = 8.974$ ,  $p = 0.003$ )。



2020 年に抗体陽性と報告した 3 名について、統合失調症の症状評価尺度である PANSS や GAF を用いて症状評価した所、3 名中 2 名で症状が悪化し、そのうち 1 名は行動制限を要する入院状態に至るほど症状が悪化していました。しかしながら、抗 PDHA1 抗体価については、症状の変動が少ない 1 名の IgM 抗体の経時的変化が最大であり、その他の抗体価変動幅は 40% 以下でした。抗体価と臨床症状の経時的変化の関連性は明確には示されず、抗 PDHA1 抗体は統合失調症の病状を反映する状態マーカーではなく、疾患に関連する特性マーカーである可能性が示唆されました。

今回の研究結果から、抗 PDHA1 抗体が統合失調症の診断マーカーとして役立つ可能性が示されました。現時点では、統合失調症の診断は幻覚や妄想などの精神症状に基づいて行われていますが、将来的には診断の補助として抗 PDHA1 抗体価が利用される可能性が考えられます。統合失調症診断マーカーとしての抗 PDHA1 抗体の有用性を確立するためには、統合失調症以外の精神疾患や非精神疾患による精神病状態における抗 PDHA1 抗体価の評価が必要となります。

加えて、診断マーカーに用いられる以外に、抗 PDHA1 抗体が治療マーカーとして使用される可能性も考えられます。具体的には、抗 PDHA1 抗体価高値群に対して、免疫療法を含む新たな治療の有効性が期待されます。治療マーカーとしての有用性を確立するためには、動物実験を含む基礎医学的な研究をはじめとする様々なフェーズの研究および検証が必要となります。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Toyomoto Rie, Sakata Masatsugu, Yoshida Kazufumi, Luo Yan, Nakagami Yukako et al.	4. 巻 322
2. 論文標題 Prognostic factors and effect modifiers for personalisation of internet-based cognitive behavioural therapy among university students with subthreshold depression: A secondary analysis of a factorial trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 156 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2022.11.024	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 Shimamoto Tomonari, Furihata Ryuji, Nakagami Yukako, Tateyama Yukiko, Kobayashi Daisuke, Kiyohara Kosuke, Iwami Taku	4. 巻 24
2. 論文標題 Providing Brief Personalized Therapies for Insomnia Among Workers Using a Sleep Prompt App: Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Internet Research	6. 最初と最後の頁 e36862 ~ e36862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/36862	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 Toyomoto Rie, Sakata Masatsugu, Yoshida Kazufumi, Luo Yan, Nakagami Yukako, Iwami Taku, Aoki Shuntaro, Irie Tomonari, Sakano Yuji, Suga Hidemichi, Sumi Michihisa, Ichikawa Hiroshi, Watanabe Takafumi, Tajika Aran, Uwatoko Teruhisa, Sahker Ethan, Furukawa Toshi A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Validation of the Japanese Big Five Scale Short Form in a University Student Sample	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2022.862646	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 Oh Hong Seok, Lee Bong Ju, Lee Yu Sang, Jang Ok-Jin, Nakagami Yukako et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Machine Learning Algorithm-Based Prediction Model for the Augmented Use of Clozapine with Electroconvulsive Therapy in Patients with Schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 969 ~ 969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12060969	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 Sakata Masatsugu, Toyomoto Rie, Yoshida Kazufumi, Luo Yan, Nakagami Yukako et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Components of smartphone cognitive-behavioural therapy for subthreshold depression among 1093 university students: a factorial trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Evidence Based Mental Health	6. 最初と最後の頁 e18 ~ e25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ebmental-2022-300455	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 Takeuchi Hideaki, Yahata Noriaki, Lisi Giuseppe, Tsurumi Kosuke, Yoshihara Yujiro, Kawada Ryosaku, Muraio Takuro, Mizuta Hiroto, Yokomoto Tatsunori, Miyagi Takashi, Nakagami Yukako, Yoshioka Toshinori, Yoshimoto Junichiro, Kawato Mitsuo, Murai Toshiya, Morimoto Jun, Takahashi Hidehiko	4. 巻 76
2. 論文標題 Development of a classifier for gambling disorder based on functional connections between brain regions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 260 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13350	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 Furihata Ryuji, Tateyama Yukiko, Nakagami Yukako, Akahoshi Toshiki, Itani Osamu, Kaneita Yoshitaka, Buysse Daniel J.	4. 巻 91
2. 論文標題 The validity and reliability of the Japanese version of RU-SATED	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 109 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2022.02.014	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 Yukako Nakagami, Kohei Hayakawa, Toru Horinouchi, Victor Pereira-Sanchez, Marcus P.J. Tan, Seon-Cheol Park, Yong Chon Park, Seok Woo Moon, Tae Young Choi, Ajit Avasthi, Sandeep Grover, Roy Abraham Kallivayalil, Yugesh Rai, Mohammadreza Shalbafan, Pavita Chongsuksiri, Pichet Udomratn, Samudra T. Kathriarachchi, et al.	4. 巻 18(11)
2. 論文標題 A Call for a Rational Polypharmacy Policy: International Insights From Psychiatrists	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry Investig	6. 最初と最後の頁 1058-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.30773/pi.2021.0169.	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 該当する

1. 著者名 Uda Miyabi, Hashimoto Motomu, Uozumi Ryuji, Torii Mie, Fujii Takao, Tanaka Masao, Furu Moritoshi, Ito Hiromu, Terao Chikashi, Yamamoto Wataru, Sugihara Genichi, Nakagami Yukako, Mimori Tsuneyo, Nin Kazuko	4. 巻 61
2. 論文標題 Factors associated with anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Rheumatology	6. 最初と最後の頁 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s42358-021-00223-2	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 Masatsugu Sakata, Rie Toyomoto, Kazufumi Yoshida, Yan Luo, Yukako Nakagami, Shuntaro Aoki, Tomonari Irie, Yuji Sakano, Hidemichi Suga, Michihisa Sumi, Takashi Muto, Nao Shiraishi, Ethan Sahker, Teruhisa Uwatoko, Toshi A Furukawa	4. 巻 24(2)
2. 論文標題 Development and validation of the Cognitive Behavioural Therapy Skills Scale among college students	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Evid Based Ment Health	6. 最初と最後の頁 70-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ebmental-2020-300217	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 Takeuchi Hideaki, Yahata Noriaki, Lisi Giuseppe, Tsurumi Kosuke, Yoshihara Yujiro, Kawada Ryosaku, Muraio Takuro, Mizuta Hiroto, Yokomoto Tatsunori, Miyagi Takashi, Nakagami Yukako, Yoshioka Toshinori, Yoshimoto Junichiro, Kawato Mitsuo, Murai Toshiya, Morimoto Jun, Takahashi Hidehiko	4. 巻 76
2. 論文標題 Development of a classifier for gambling disorder based on functional connections between brain regions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 260 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13350	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 該当する

1. 著者名 Choi Joonho, Yoon Hyung-Jun, Park Jae Hong, Nakagami Yukako, Kubota Chika, Inada Toshiya, Kato Takahiro A. et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Network Analysis-Based Disentanglement of the Symptom Heterogeneity in Asian Patients with Schizophrenia: Findings from the Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns for Antipsychotics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 33 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12010033	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 該当する

1. 著者名 Nakagami Yukako, Sugihara Genichi, Nakashima Noriyuki, Hazama Masaaki, Son Shuraku, Ma Shuhe, Matsumoto Riki, Murai Toshiya, Ikeda Akio, Murakami Kosaku	4. 巻 10
2. 論文標題 Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63776-0	査読の有無 無
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 Sakata Masatsugu, Toyomoto Rie, Yoshida Kazufumi, Luo Yan, Nakagami Yukako, Aoki Shuntaro, Irie Tomonari, Sakano Yuji, Suga Hidemichi, Sumi Michihisa, Muto Takashi, Shiraishi Nao, Sahker Ethan, Uwatoko Teruhisa, Furukawa Toshi A	4. 巻 24
2. 論文標題 Development and validation of the Cognitive Behavioural Therapy Skills Scale among college students	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Evidence Based Mental Health	6. 最初と最後の頁 70 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ebmental-2020-300217	査読の有無 無
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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中神 由香子
2. 発表標題 学生相談からみた新型コロナウイルス感染症の影響
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム：Post-COVIDにおける若手精神科医たちの協働と切磋 2022年6月16日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukako Nakagami
2. 発表標題 A call for a rational polypharmacy policy: Based on an international survey on psychiatrists' decision-making
3. 学会等名 Pacific Rim College of Psychiatrists Symposium 14 - Why psychiatrists tend to make a polypharmacy decision-making in daily clinical practice? (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中神 由香子
2. 発表標題 統合失調症と自己抗体:抗 PDHA1 抗体の紹介をかねて
3. 学会等名 第 62 回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中神由香子, 小野田悠希, Kirk Geier, 磯部昌憲, 大石直也, 河島孝彦, 久良木悠介, 小林啓, 佐々木仁, 孫樹洛, 水田弘人, 吉原雄二郎, 高橋英彦, 村井俊哉, 宮田淳
2. 発表標題 統合失調症における異常salienceのmodality specificity
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中神由香子, 杉原 玄一, 中島 則行, 挾間 雅章, 孫 樹洛, 馬 舒荷, 松本 理器, 村井 俊哉, 池田 昭夫, 村上 孝作
2. 発表標題 統合失調症患者の血清に存在する抗 PDHA1 抗体と抗体陽性者 の脳画像的特徴
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・42回日本生物学的精神医学会年会・第 4 回日本精神薬学会総会・学術集会 2020年8月
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中神由香子
2. 発表標題 精神症状に困っている人は精神科の門を叩く 器質性精神障害を学ぼう
3. 学会等名 シンポジウム, 若手リエゾン精神科医による10年後への道標, コーディネーター&シンポジスト 中神, 由香子
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 中神由香子
2. 発表標題 指定発言：委員会シンポジウム24（精神医学研究推進委員会） 当事者・家族の望む精神医学研究とは：Patient and Public Involvement
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中神由香子
2. 発表標題 ワークライフバランスを目指したキャリアパス
3. 学会等名 第33回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中神由香子
2. 発表標題 「若手リエゾン精神科医と考える「対応が難しいせん妄患者への対応法」
3. 学会等名 第33回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 高橋幸利（分担執筆，中神由香子，範囲:p88-93 4. 視覚・聴覚の症状：何かが見える、聞こえるなど）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 280
3. 書名 エキスパートが語る てんかん診療実践ガイド	

1. 著者名 中神 由香子 , 降旗 隆二	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)医学書院	5. 総ページ数 9
3. 書名 【精神医療に関する疫学のトピック-記述疫学, リスク研究からコホート研究まで】うつ病の危険因子と予防 精神科疫学研究から見えるもの	

1. 著者名 中神由香子、範囲：統合失調症における新規抗神経抗体の探索・評価	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 2
3. 書名 メディカル・サイエンス・ダイジェスト	

1. 著者名 中神由香子、範囲：幻覚や妄想といった精神病症状と自己抗体 統合失調症患者を対象としたプロテオミクス解析から	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 2
3. 書名 地域ケアリング	

〔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
---------	---------