

## MINI REVIEW・第9回若手研究者育成プログラム奨励賞

## 精神疾患における新規自己抗体病態の解明

塩飽 裕紀

統合失調症の GWAS 解析から、もっとも高いリスク遺伝子領域として HLA 領域が指摘されている<sup>1)</sup>。また自己免疫と統合失調症の疫学的な関連も古くから指摘されてきた<sup>2)</sup>。そのようななかで、NMDA 受容体に対する自己抗体が脳炎患者から発見され、その後、脳炎を伴わない統合失調症との関連も指摘されるようになった。しかし、抗体価が低いことや健常者にも検出されることなど、必ずしもこの抗体は脳炎を伴わない統合失調症の実際の診療の診断や治療にはまだ影響を与えていないのが現状である。一方で、脳炎患者からは、さらに新規の神経系に対する自己抗体が発見されている<sup>3)</sup>。これらから、さらに統合失調症でも NMDA 受容体以外の神経系に対する未知の自己抗体が存在し、病態を形成していると仮説を立てて研究を行っている。

筆者らは、まず上記の仮説のもとに、脳炎で報告のある GABA<sub>A</sub> 受容体  $\alpha 1$  サブユニット (GABA<sub>A</sub>R $\alpha 1$ ) に対する自己抗体が統合失調症にも存在することを報告した<sup>4)</sup>。抗 GABA<sub>A</sub> $\alpha 1$  抗体は統合失調症患者 122 名中 5 名から検出され、健常者からは検出されなかった。この自己抗体は抗体価が 10,000 ~ 100,000 倍に達する患者もあり、抗体価が一般的に統合失調症で陽性であっても 100 倍程度である抗 NMDA 受容体抗体と比べてきわめて強陽性である場合があることが特徴であった。また髄液中からも抗 GABA<sub>A</sub>R $\alpha 1$  抗体は検出された。さらに、網羅的な解析を行い、抗 GABA<sub>A</sub>R $\alpha 1$  抗体とは別の脳炎でも報告のない新規の自己抗体を 4 つ発見している。抗 GABA<sub>A</sub>R $\alpha 1$  抗体と合わせて、患者から精製した IgG をマウスの髄液中に投与して、分子生物学的解析、電気生理学的解析、二光子顕微鏡によるシナプス動態解析、行動解析など幅広く解析を行っている。すでにいくつかの自己抗体では抗原分子の機能を阻害して、マウスで統合失調症様の行動変化を誘発することを確認している (現在投稿中)。また、これらのいずれかの自己抗体が陽性になる割合は統合失調症患者の 2 割を超え、一般的に想定されているよりも多い割合の患者に自己抗体が関与している可能性を見いだした。

これらの自己抗体がなぜ形成されるかは重要である。現在のところは共通する既往歴など明らかな原因は見

つかっていない。また、これらの自己抗体がどのように髄液中に入るのかや、現在原因不明の脳炎の患者の原因にもなっているかどうかなども、検討する必要がある。また同様のアプローチは統合失調症に限らず施行することが可能であり、筆者はその他の精神疾患で特に治療法が不十分である疾患に関して解析を進めている。

本研究で見いだされる自己抗体は、統合失調症をはじめとした異種性の精神疾患においてサブタイプを同定するバイオマーカーになると思われる。同時に、動物実験でこれらの自己抗体が精神症状を引き起こす可能性があることが示されれば、病態を誘発する物質として治療ターゲットのシーズとなり、これらの自己抗体が陽性の患者から自己抗体を除去することによる新しい治療法の開発につながる可能性がある。例えばステロイドの投与や血漿交換などが考えられる。これは現在の治療法に抵抗性の難治性の疾患において特に重要である。さらに、健常者にこれらの自己抗体が見つかった場合、リスク因子の一つとして早期介入につながるかもしれない。

本研究は東京医科歯科大学の倫理審査で承認されており、倫理的な配慮のもとに行われている。また開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Corvin A and Morris DW (2014) Genome-wide association studies : findings at the major histocompatibility complex locus in psychosis. *Biol Psychiatry*, 75 : 276-283.
- 2) Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, et al (2019) Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis : A meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 85 : 35-48.
- 3) Dalmau J (2016) NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse : The 2016 Cotzias Lecture. *Neurology*, 87 : 2471-2482.
- 4) Shiwaku H, Nakano Y, Kato M, et al (2020) Detection of autoantibodies against GABA<sub>A</sub>R $\alpha 1$  in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 216 : 543-546.