

MINI REVIEW・第9回若手研究者育成プログラム奨励賞

統合失調症の患者血清に見いだされた抗 PDHA1 抗体

中神 由香子^{1,2)}

統合失調症は幻覚や妄想といった精神病症状で特徴づけられる精神疾患であるが、筆者は、統合失調症を症候群と捉え、その症状の背景には複数の病態が存在すると考えている。そして、背景に存在する病態の一つとして、自己免疫学的な要因、特に、自己抗体に注目している。

自己抗体の一例として、グルタミン酸受容体の一種である N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に対する抗体が脳炎を引き起こし、統合失調症様症状が生じることが知られている。この抗 NMDA 受容体抗体の存在が 2007 年に報告される以前は、この抗体によって引き起こされた脳炎患者の一部は、その症状から、統合失調症と診断されていた可能性がある。現在においても、統合失調症と診断されている者の中に、実際には、抗 NMDA 受容体抗体や未知の抗体によって症状が出現している例が存在する可能性がある。

筆者は、まず、統合失調症と診断されている者の中に、抗 NMDA 受容体抗体を血清に認めるケースがどの程度あるかを評価した。具体的には、100 名以上の患者血清について、複数の手法で抗 NMDA 受容体抗体の有無を評価した。各検査手法に想定される偽陽性率に考察を加え、統合失調症における抗 NMDA 受容体抗体の陽性率は想定されているよりも低い可能性を報告した¹⁾。

次に、筆者は、統合失調症患者の血清にのみ存在する未知の抗体はないか、自己抗体の探索を行った。具体的には、ラットの脳を二次元電気泳動した後、健常群の血清とは反応せず、患者血清のみと反応するスポットについて、質量分析を行った。その結果として、pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1 (PDHA1) を抗原とする抗体が一部の統合失調症患者の血清に存在することを世界で初めて報告した²⁾。

加えて、3 テスラ脳 MRI 画像データを利用し、抗 PDHA1 抗体陽性統合失調症患者群の脳画像的特徴を検討した。結果として、抗体陽性患者群では、左紡錘状回の体積増加の傾向が、健常群、および、抗体陰性患者群と比較して認められた ($P = 0.017$, $P = 0.009$, 多重比較補正前)。しかし、この結果に対して多重比較補正を行うと有意差は見いだされず、対象人数を増やすことを含めた、さらなる研究が必要であると考えられた。

PDHA1 は、ピルビン酸脱水素酵素複合体の構成成分である。ピルビン酸脱水素酵素はミトコンドリアに存在し、エネルギーであるアデノシン三リン酸 (ATP) の産生に重要な役割を担っている。体重の 2% を占めるに過ぎない脳が、全身の ATP の 20% 以上を使用しているなど、脳は多量の ATP を消費する。そのため、主たる機能が ATP 産生であるミトコンドリアの異常によって引き起こされる脳の影響は大きいとされる。実際、統合失調症におけるミトコンドリア異常も、死後脳研究や遺伝子研究からすでに報告されている。そのため、筆者の発見した抗 PDHA1 抗体が統合失調症症状の病態に直接関与している可能性が推測される。

今後、この推測のもと抗 PDHA1 抗体の統合失調症における病的意義を検証したいと考えている。具体的には、研究対象疾患と対象人数を増やすことを検討している。対象疾患として、神経精神症状を伴う全身性エリテマトーデス (NPSLE) など精神症状を呈する非精神疾患やうつ病などの統合失調症以外の精神疾患を加える予定である。これにより、本抗体が統合失調症に特異的に認められる抗体であるか、それとも、例えば精神病症状を生じる他疾患でも認められるか、が明らかになるだろう。また、ELISA の立ち上げも行い、健常群および各疾患における抗体価の基準を明らかにしたいと考えている。抗体価を評価することで、脳画像的特徴や精神症状との関連もより詳細に評価できると見込んでいる。そして、将来的には、統合失調症の病態解明や治療薬の開発をめざすことができれば、と考えている。

本論文に記載した筆者らの研究は、すべて、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得て実施している。また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Nakagami Y, Sugihara G, Ikeda A, et al (2018) Is the prevalence of anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibodies in schizophrenia overestimated? *Schizophr Res*, 197 : 591-592.
- 2) Nakagami Y, Sugihara G, Nakashima N, et al (2020) Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia. *Sci Rep*, 10 (1) : 7906.