

精神疾患に自己抗体が与える影響と免疫療法の可能性の検討

高木 学

岡山大学病院 精神科神経科

【研究の背景】

自己免疫性脳炎の最多の原因である抗 NMDA 受容体抗体(抗 NMDAR 抗体)が、精神疾患に対して与える影響への見解は混沌としている。妊娠中に抗 NMDAR 抗体に暴露された胎児の報告も見られ、抗 NMDAR 抗体が神経発達に与える影響、神経発達障害による精神疾患の発症脆弱性に与える影響の検討はない。

【目 的】

本研究は、動物実験を用いた基礎的検討、患者髄液を用いた臨床的検討を行い、抗 NMDAR 抗体が、統合失調症を含む精神疾患の発症、臨床経過に与える影響を検討し、早期の抗免疫療法の根拠を得て、向精神薬以外の新たな精神疾患治療の可能性を探索する。

【方 法】

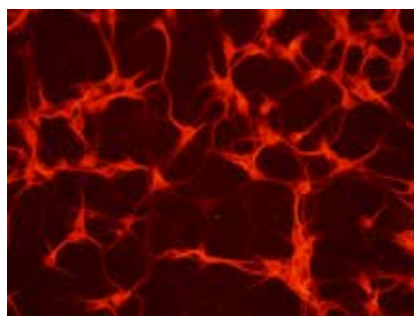
基礎的検討では、ラット大脳皮質初代培養細胞を抗 NMDAR 抗体処置し、神経突起伸長、樹状突起形成、シナプス形成に与える影響を検討する。臨床研究では、既存の患者髄液サンプル、前向きに収集する患者髄液サンプルを用い、抗 NMDAR 抗体検査を行い、抗体価と精神症状の関連、抗炎症療法、抗免疫療法の精神症状に対する有効性を検討する。本研究は、岡山大学倫理委員会、遺伝子組み換え実験委員会の承認を得ており、患者の個人情報連結可能匿名化した。

【結 果】

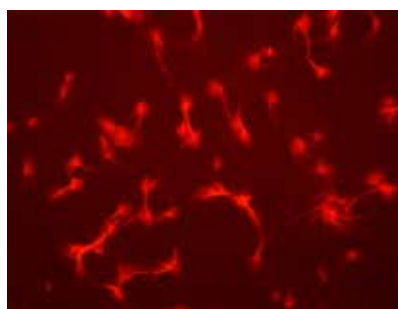
(基礎的検討)

- ① 抗 NMDAR 抗体陰性患者血清と比較し、抗 NMDAR 抗体陽性患者血清、市販の抗 NMDAR 1A 抗体は統計学的有意差をもち、神経突起伸長を阻害した。抗 NMDAR 抗体による神経突起伸長障害は不可逆であった。

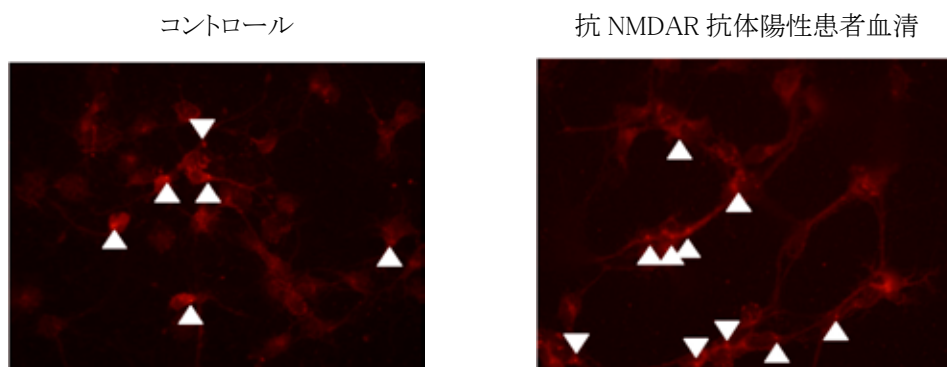
コントロール



抗 NMDAR 抗体陽性患者血清



- ② 抗 NMDAR 抗体陰性患者血清と比較し、抗 NMDAR 抗体陽性患者血清、抗 NMDAR 1A 抗体は統計学的有意差をもち、中心体の消失遅延を引き起こし、神経遊走障害が示唆された。抗 NMDAR 抗体陽性患者血清による、中心体の消失遅延は不可逆であった。



③ 樹状突起形成、シナプス形成に与える影響は現在検討中である。

（臨床的検討）

当院又は共同研究施設を受診した 112 名（精神科診断：統合失調症圏 38 例、気分障害圏 44 例、てんかん 7 例、その他 23 例）に検査を行った。統合失調症圏 1 例、気分障害圏 2 例で、抗 NMDAR 抗体陽性（髄液）であった。3 例とも向精神病薬治療は無効であった。抗炎症療法、抗免疫療法を施行し、2 例で抗 NMDAR 抗体は陰性化し、完全又は部分寛解した。卵巣腫瘍を伴う 1 例は、腫瘍摘出、抗炎症療法、抗免疫療法を行ったが、症状は改善せず、抗体価も強陽性であった。



【考 察】

抗 NMDAR 抗体脳炎は、適切に治療すれば予後は良好な疾患であるといわれ、抗 NMDAR 抗体による、NMDA 受容体の内在化も可逆的である。抗 NMDAR 抗体価と神経症状の重症度は関連がある。抗体価の陰性化が、神経症状だけでなく精神症状とも関連することが示唆された。また、抗 NMDAR 抗体による神経発達障害は、不可逆であることが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患患者に、抗 NMDAR 抗体の陽性者が少なからず存在する可能性が示唆された。適切に診断し、抗免疫療法、抗炎症療法により、症状が回復する可能性があるため、重要な研究として今後も継続していく必要がある。

【参考・引用文献】

Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13:167-177.
 Senda M, Bessho K, Oshima E et al. Anti-Inflammatory Therapy and Immunotherapy Were Partially Effective in a Patient With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies and a Special Subgroup of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36(1):92-93.