

## 統合失調症の自己抗体病態の解明

塩飽裕紀

東京医科歯科大学大学院 精神行動医科学分野

### 【研究の背景】

統合失調症は、GWAS 解析が精力的に行われ、その中でも最も高い遺伝リスク領域として HLA 領域が繰り返し指摘されてきた。同様に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が、その病態の本態は不明であった。また、これとは別に、脳炎患者でシナプス分子に対する新規の自己抗体が近年発見されている。抗 NMDA 受容体抗体脳炎が統合失調症様の症状を呈し、さらに統合失調症の一部に同自己抗体が検出されることが指摘されているが、抗体価が弱陽性であったり、健常者でも陽性者がいたりとの臨床的な関連は依然として不透明である。

### 【目 的】

本研究は、NMDA 受容体以外の神経細胞分子に着目し、「統合失調症でも未知の自己抗体が存在し、統合失調症の病態を形成する」という仮説を解析することが目的である。

### 【方 法】

統合失調症患者 120 名及び健常者 100 名の血清に関して、cell based assay で神経細胞分子に対する自己抗体をスクリーニングした。また、自己抗体が陽性になった患者血清から IgG を精製し、分子間結合に対する影響の解析、前頭葉スライスをを用いた電気生理学的解析、またマウス髄腔内にそれを投与して、シグナル伝達異常の解析、スパイン・シナプスの解析、統合失調症様行動が誘発されるかの解析を行った。スパイン・シナプスの解析は 2 光子顕微鏡を用いて行った。また、患者血清から自己抗体を除去したレスキュー IgG で、これらが回復するかも解析した。なお、本研究は東京医科歯科大学の倫理委員会の承認を得て行われている。

### 【結 果】

統合失調症 120 名中 5 名に GABA<sub>A</sub> α 1 に対する自己抗体があることを発見した (Shiwaku et al. 2020)。この自己抗体は電気生理学実験で GABA 受容体を阻害することを確認した。また、新規の自己抗体を 4 つ発見した。特にそのうちの一つを詳細に解析し、新規自己抗体 X が分子間結合を阻害すること、シグナル伝達異常でリン酸化の異常がみられること、その下流にあるスパイン・シナプスが減少すること、またマウスで統合失調症様行動を誘発することを見出した。これらは自己抗体 X を除去することで回復することも確認した。統合失調症 120 名中に、抗 GABA<sub>A</sub> α 1 抗体及び 4 つの新規自己抗体のいずれかが陽性になる割合は 20%を超えることを見出した。髄液中にもこれらの抗体が存在することを確認し、健常者にはこれらの自己抗体は存在しないか、あっても極めてまれであることを確認した。これらは現在論文投稿中である。

### 【考 察】

統合失調症で新規の自己抗体を発見し、統合失調症の病態に関わることを患者から精製した IgG を投与したモデルマウ

スで示した。これらの抗体による分子機能阻害作用による表現型は、抗原のノックアウトマウス等との表現型と一致したり、また抗原分子が統合失調症のリスク遺伝子となっていたりすることからも、これらの自己抗体の病的意義が確認できる。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

これらの統合失調症の病態に関わる自己抗体は治療ターゲットとして、現在の薬物治療に抵抗性の統合失調症患者で、新しい治療戦略として免疫学的な治療介入が可能かもしれない。動物モデルで発見した自己抗体の病的意義を示した後に、そのような治療介入を行う臨床試験を計画している。また、これらの自己抗体は、そのような治療介入を検討する統合失調症のサブタイプを同定するバイオマーカーになるだろう。また、健常者でこれらの自己抗体が陽性であった場合、早期介入につながるかもしれない。

#### 【参考・引用文献】

Shiwaku H, Nakano Y, Kato M, Takahashi H. Detection of autoantibodies against GABA<sub>A</sub>R $\alpha$ 1 in patients with schizophrenia. Schizophr Res. (2020) 216:543-546.