

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たが、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臨床的な関連は依然として不透明であった。我々は脳炎ですでに報告のある自己抗体で統合失調症病態にも関連し得るものとして、抗 GABA_Aα1 抗体に着目し、統合失調症患者にもこの抗体が陽性になることを報告したが¹⁾、抗 GABA_Aα1 抗体が統合失調症の病態を形成するかの解析は未解明であった。その他のシナプス分子に対する新規の自己抗体の発見も射程に入れた網羅的な解析はこれまで行われていない。

【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。すなわち、統合失調症患者の血清及び髄液から、シナプス分子に対する新規の自己抗体を発見し、それらが統合失調症の病態を形成し得ることを示す。

【方 法】

統合失調症患者 212 名及び健常者 202 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。ELISA 解析により、さらに詳細の自己抗体の力価を解析した。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 IgG で、これらの病態が引き起こされなくなることを解析した。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】

統合失調症患者 212 名から新規の自己抗体を 5 つ発見した。特にそのうちの 2 つを詳細に解析している。具体的には、新規自己抗体 X,Y が髄液中にも存在することを見出した。この自己抗体を含む IgG を患者血清から精製し、マウスの髄液中に投与すると、抗原分子の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、シナプスの電気生理学的特徴が変化すること、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（認知機能の低下、社交性の低下、プレパルスインヒビションテストの異常）を誘発することを見出した。これらは自己抗体 X,Y を除去することで回復することも確認した。同様の解析は統合失調症患者の抗 GABA_Aα1 抗体でも行い、マウス前頭葉で GABA 受容体の機能不全に対応する抑制性シナプス後電流 (IPSC) の異常が検出され、上述と同様の統合失調症様の行動異常が見られた。

統合失調症 212 名中に、抗 GABA_Aα1 抗体及び 5 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り、抗体価が低いことを確認した。これらは現在論文投稿中である。また、本研究の過程で偶然、抗 Rods/Rings 抗体と呼ばれるまれな抗体を有する症例を経験しその形成メカニズムを考察した。²⁾

【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。自己抗体は抗原分子の機能を阻害することで病態を形成し得る。抗原分子の遺伝子異常マウスも同様の表現型を呈することが報告されている。さらに、シナプスに対する自己抗体は抗原分子機能の抑制以外にも、ミクログリアによるシナプス刈り込みのターゲットになる可能性もあり得る。自己抗体がどのように血液脳関門を通過するか、どのように形成されるかは、遺伝的背景や交差反応等を含めてさらに解析が必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で発見される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。例えば血漿交換や免疫抑制剤などである。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】

1. Shiwaku H, Nakano Y, Kato M, Takahashi H. Detection of autoantibodies against GABAAR α1 in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020 216:543-546.
2. Katayama S, Kubota T, Takahashi H, Shiwaku H. Anti-rods/rings autoantibodies in a patient with pancreatic injury. *Autoimmun Rev.* 2021