

統合失調症における抗 PDHA1 抗体の病的意義解明

中神由香子

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター

【研究の背景】

これまでに筆者は統合失調症と健常対照の 2 群の血清に対して二次元免疫ブロット法を用い、一部の患者血清中に PDHA1 (Pyruvate Dehydrogenase E1 Subunit Alpha1) に対する抗体が存在することを世界で初めて報告している (Nakagami et al., 2020)。この報告では、患者 25 人中 3 名で抗体が陽性になることをウエスタンブロッティング法を用いて明らかにした。しかし、計 50 人と研究対象人数が少なく、2 群における抗体陽性率の統計学的な有意差は見出されなかった。

【目的】

上記に述べた、2020 年に報告済の研究を発展させ、抗 PDHA1 抗体の病的意義解明を目指し、2 つの目的を掲げた。

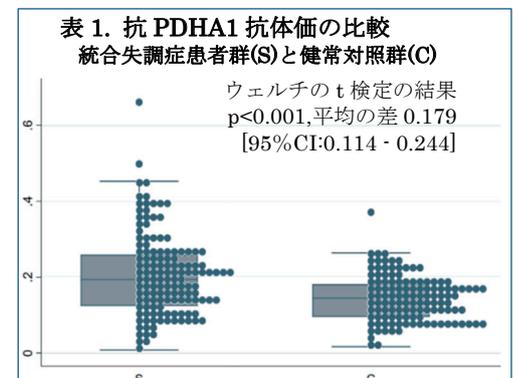
- 1: 統合失調症患者群と健常対照群の 2 群において抗 PDHA1 抗体の抗体価や陽性率が異なるのか、統計学的評価を行いたい。
- 2: 抗 PDHA1 抗体は統合失調症の病状を反映する state marker であるのか、疾患そのものに関連する trait marker であるのかを検討したい。

【方法】

- 1: 2018 年に他研究で利用し結果を報告済 (Nakagami et al., Schizophrenia Research 2018) である統合失調症患者 136 名 (外来 15, 入院 121 名) と、健常対照群 123 名の血清を用いた。この 259 名に対して抗体価を測定し、抗体価の平均値が 2 群で異なるか、統計学的な検定を行った。加えて、+2SD の抗体価をカットオフとして抗体陽性人数を評価し、統計学的検定を行った。検体の二次利用の同意を取得しており倫理委員会で承認された手順に用いて研究を行った
- 2: 2020 年に抗体陽性と報告した 3 名について臨床症状と抗体価の経時的変化を評価し、抗体価と臨床症状の関連性を検討した。
※抗体価測定のための具体的な方法は公開前新技術のため詳細記載は控えております。

【結果】

- 1: 患者群と健常対照群の抗体価は表 1 に示す。ウェルチの t 検定により、患者群の抗体価は健常対照群に比べて有意に高い ($t=5.276$, $f=214.291$, $p<0.001$) と示された。また、計 259 名の抗体価の平均値 +2SD をカットオフ値とすると、患者群で 14 名、健常群で 1 名が高値となり、イエーツの補正を用いたカイ二乗検定を行った結果、統合失調症患者群では抗体価が高い者が、統計学的に有意に多いと示された ($\chi^2(1) = 8.974$, $p = 0.003$)。
- 2: 統合失調症の症状評価尺度である PANSS や全体的評定尺度 GAF は、3 名中 2 名で悪化しうち 1 名は行動制限を要する入院下であった。抗 PDHA1 抗体価については、症状の変動が少ない 1 名の IgM 抗体の経時的変化が最大となり、その他の抗体価変動幅は 40% 以下であった。抗体価と臨床症状の経時的変化の関連性は明らかではなく、抗 PDHA1 抗



体は統合失調症の病状を反映する state marker ではなく、疾患に関連する trait marker である可能性が想定された。

【考 察】

今回の研究により、抗 PDHA1 抗体が統合失調症の診断マーカーになる可能性が示された。現在、統合失調症には診断マーカーが存在せず、幻覚や妄想といった精神症状に基づいて診断が下されているが、将来的に診断の補助として抗 PDHA1 抗体価が用いられる可能性が考えられる。統合失調症診断マーカーとして抗 PDHA1 抗体の有用性を確立するためには、統合失調症以外の精神疾患や NPSLE(全身性エリテマトーデスによる神経精神病変)など、非精神疾患による精神病状態における抗 PDHA1 抗体価の評価といったさらなる研究が必要と考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症の病態はいまだ十分に解明されず、根治的治療法は存在しない。抗精神病薬を用いた対症療法が行われているが、治療効果が不十分で入院を余儀なくされるケースも多い(入院患者数約 15 万人)。

今回、統合失調症群で抗 PDHA1 抗体価が高い群が多いと示されたが、抗 PDHA1 抗体陽性群に対しては免疫療法を含む新たな治療が有効となる可能性がある。根治的治療法がない統合失調症に根治をもたらす可能性が期待される点で臨床的に大変意義深い研究結果であると考えている。

【参考・引用文献】

Nakagami, Y., Sugihara, G., Nakashima, N. et al. Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia. Sci Rep 10, 7906 (2020)