

疼痛性障害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】

精神科領域の難治な疼痛関連疾患の一つに、原因不明の疼痛を呈する疼痛性障害があげられる。これは、一部には線維筋痛症も含まれ、従来の精神医学の概念では心理的な要因を背景に症状を形成する可能性が指摘されてきたが、臨床的にそのような心理的な病態が存在しないように見える患者も存在し、疾患病態の異種性が想定される。心理的な背景以外に考えうる病態の候補の一つが自己抗体病態である。近年、脳炎患者から神経分子に対する自己抗体が発見されてきた。これらの自己抗体による脳炎患者の一部は、幻覚妄想状態や疼痛症状を引き起こすことが報告されてきた。また、線維筋痛症の患者に、詳細は不明ながらも自己抗体の病態があり得る可能性が指摘され始めている¹⁾。

【目 的】

上記の背景をもとに、疼痛性障害の患者から、疼痛を引き起こす自己抗体を探索することを目的に研究を行った。特に、申請者は統合失調症患者から脳炎でも未報告のシナプス分子を発見してきたのを背景に²⁾、疼痛性障害患者でも既知の自己抗体の検証のみならず、未知の自己抗体の探索も行う方針とした。また、統合失調症でも同様に未知の自己抗体を発見する探索を行い、統合失調症に併発する疼痛症状(疼痛性障害の合併)があった場合、自己抗体との関連を探る方針とした。

【方 法】

疼痛性障害患者 280 名、統合失調症患者 387 名、原因不明の脳炎患者 10 名、健常者 362 名の血清・髄液を用いて、cell-based assay を用いた既知・未知の自己抗体のスクリーニングを行った。さらに、発見した自己抗体に関して、抗原分子に関連した Ca イメージング、自己抗体が抗原分子に与える分子間結合への影響の解析、2 光子顕微鏡によるシナプス動態の観察、患者自己抗体をマウス髄液中に投与した際のマウスの行動評価を行った。

【結 果】

まず、統合失調症患者から未報告のシナプス自己抗体として抗 neurexin 1 (NRXN1) 自己抗体を、387 名中 8 名の血清及び髄液中から発見した³⁾。健常者にはみられなかった。抗 NRXN1 自己抗体は、NRXN1 と NLGN1,2 との分子間結合を阻害した。患者から精製した抗 NRXN1 自己抗体を含む IgG をマウスの髄液中に投与すると、シナプスの減少や認知機能障害、プレパルスインビジョンの障害、社交性の障害がみられた。さらに、統合失調症患者から未報告の自己抗体 X を 387 名中 2 名から発見し、この自己抗体は原因不明の脳炎患者 10 名中 1 名にも陽性であった。自己抗体 X 陽性の統合失調症患者は疼痛性障害を併発しており、自己抗体 X 陽性の脳炎患者も末梢神経電動速度検査で軸索損傷型の神経障害が認められ、疼痛症状との関連が示唆された。さらに、疼痛性障害患者 280 名中 5 名から疼痛関連自己抗体が陽性であった。また、疼痛性障害患者の血清から、未報告の自己抗体 Y を発見し、自己抗体 Y は抗原分子に対して、agonist として働き、カルシウム流入を促進することが確認された。

【考 察】

本研究では、疼痛性障害患者から既知の疼痛関係自己抗体、未報告の自己抗体 Y、さらに統合失調症患者や脳炎患者から、疼痛にも関連し得る未報告の神経自己抗体 X、さらに統合失調症患者から抗 NRXN1 自己抗体を発見した。原因不明の疼痛性障害と考えられている患者の中に、現在の医学では検出できていない器質的な病態(自己抗体性の疼痛)が存在している可能性が示唆された。臨床的な意義の考察は下記である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

疼痛性障害や統合失調症で発見した自己抗体は病態を形成する除去すべき治療ターゲットになり、またそのような治療をすべきバイオマーカーにもなる。これは難治性の症状を呈しやすい疼痛性障害や統合失調症において、新しい治療戦略の創出につながり重要である。自己抗体の除去は、免疫学的な介入や血漿交換などが想定されるが、いずれも現在の医学でアプローチ可能であり、早期に治療に還元することが可能になることが期待される。

【参考・引用文献】

1. Goebel A et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e144201.
2. Shiwaku H et al. Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Rep Med.* 2022;3(4):100597.
3. Shiwaku H et al. Analyzing schizophrenia-related phenotypes in mice caused by autoantibodies against NRXN1 α in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2023; 111:32-45.