

統合失調症における抗グルタミン酸受容体抗体価の検討

京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学)

院内講師 杉原 玄一

(共同研究者)

京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学)	大学院生	中神 由香子
京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学)	大学院生	藤本 岳
京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学)	大学院生	川端 美智子
京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学)	研究員	吉原 雄二郎
京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学)	教授	村井 俊哉
大阪精神医療センター	医師	稲葉 啓通
大阪精神医療センター	医務局長	岩田 和彦
豊郷病院附属 臨床精神医学研究所	医師	白井 隆光
豊郷病院附属 臨床精神医学研究所	所長	林 拓二
医療法人稲門会 いわくら病院	診療部長	佐藤 晋一
医療法人稲門会 いわくら病院	院長	蓑島 豪智
静岡てんかん神経医療センター	副院長	高橋 幸利

はじめに

統合失調症は幻覚妄想、認知機能障害、意欲低下などを主症状とする精神疾患で、発症率は約1パーセントと高い。現在、根治的治療法はなく、対症療法に抗精神病薬が用いられる。しかし、抗精神病薬の退薬で80%以上の患者で症状が再発する(Weiden et al., 1995)。

一方、2007年に統合失調症様エピソードを生じるが、免疫療法が有効である抗NMDA受容体抗体による脳炎が提唱された(Daulamu et al., 2007)。統合失調症と診断されるものの中で、本抗体が陽性である例が報告されつつあり、実に約8%の統合失調症患者において抗体が陽性であったとする報告もある(Pollak et al., 2014)。

この抗NMDA受容体抗体は、一般的に、グルタミン酸受容体のNR1サブユニットに対する抗体とされている。しかし、グルタミン酸受容体のNR2サブユニットに対する抗体が精神症状に関与したという報告もある(西村勝治ら, 2011)。そこで、我々は、グルタミン酸受容体のNR1およびNR2サブユニットの一部のドメインの合成ペプチドを抗原として、ELISAにて抗グルタミン酸受容体抗体の抗体価を測定し、対照群と比較検討した。

結 果

京都大学医学部附属病院、および、関連施設（岩倉病院、豊郷病院、大阪精神医療センター）の計4施設より、計136名の統合失調症圏の患者の血清が得られた。うち、121名が入院患者、15名が外来患者であった。

ELISAによる抗グルタミン酸受容体抗体の測定結果を表1に示す。なお、表1における対照群のデータは静岡てんかん神経医療センターにおける値を用いており、P値については統計ソフトStataによるz検定の結果を示している。なお、抗原となるサブユニットのドメイン [GluN2B-NT2 (GluR ϵ 2-NT2)、GluN2B-CT (GluR ϵ 2-CT)、GluN1-NT (GluR ζ 1-NT)、GluD2-NT (GluR δ 2-NT)] については、図1（高橋ら，2010）を参照されたい。

表1 グルタミン酸受容体抗体の結果

	統合失調症 (n=136)		対照群 (n=198)		P 値
	平均	SD	平均	SD	
抗GluN2B-NT2抗体 (GluR ϵ 2-NT2)	0.311	0.100	0.340	0.128	0.020 ^{**}
抗GluN2B-CT抗体 (GluR ϵ 2-CT)	0.406	0.135	0.387	0.152	0.230
抗GluN1-NT抗体 (GluR ζ 1-NT)	0.345	0.115	0.351	0.144	0.672
抗GluD2-NT抗体 (GluR δ 2-NT)	0.430	0.139	0.394	0.128	0.016 ^{**}

図1 抗NMDA受容体の分類（高橋ら，2010より抜粋）

A) NMDA受容体複合体に対する抗体(狭義の抗NMDA受容体抗体)

- ① [GluR ζ 1 (NR1)+GluR ϵ 1 (NR2A)]を抗原とする抗体
- ② [GluR ζ 1 (NR1)+GluR ϵ 2 (NR2B)]を抗原とする抗体

B) NMDA受容体の各サブユニットに対する抗体

・全長サブユニットを抗原とする抗体

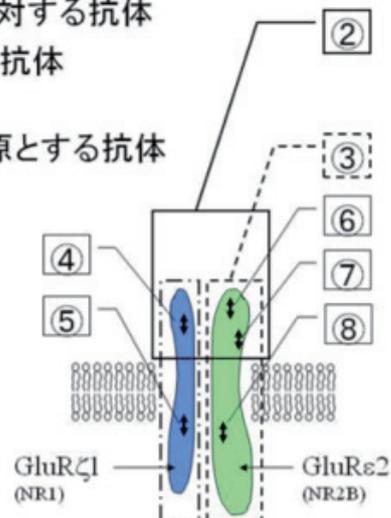
- ③抗GluR ϵ 2 (NR2B)抗体

・サブユニットの各ドメインを抗原とする抗体

- ④抗GluR ζ 1 (NR1)-NT抗体
- ⑤抗GluR ζ 1 (NR1)-CT抗体
- ⑥抗GluR ϵ 2 (NR2B)-NT2抗体
- ⑦抗GluR ϵ 2 (NR2B)-M3-4抗体
- ⑧抗GluR ϵ 2 (NR2B)-CT1抗体

Methods

- ①②: Immuno-cytochemistry
- ③: Immuno-blot
- ④-⑧: ELISA



考 察

統合失調症圏の患者と対照群においては、抗GluN2B-NT2抗体および抗GluD2-NT抗体の抗体価に有意な違いが認められた。

抗体の有無と精神症状の関連としては、血清における抗NR2B抗体の上昇が幻聴の有無と関連するという報告（Ikura et al., 2016）や、グルタミン酸受容体のNR2サブユニットに対する抗体がSLE患者における精神症状に関連があるとする報告（西村勝治ら, 2011）がある。また、2007年にDalmauが発見した狭義の抗NMDA受容体抗体が陽性となる群において、抗GluN2B-NT2抗体、抗GluN1-NT抗体価が高値となるという報告もある（高橋、2013）。

今回、統合失調症圏の患者全体において抗GluD2-NT抗体価の上昇が認められたが、本抗体の統合失調症における意義はこれまで議論されていない。今後、本抗体が統合失調症全体の疾患マーカーとなる可能性が期待される。

一方で、抗GluN2B-NT2抗体の値は、対照群に比べて統合失調症群において有意に低い値が認められた。この値は統合失調症圏の患者を一群としてとらえたものであるが、統合失調症圏の患者を一群として扱うのではなく、抗体価の高い、自己免疫の関与が推定される群を抽出して臨床的特徴を評価し、本抗体の病的意義を検証することが求められる。

要 約

我々は、136名の統合失調症患者の血清における抗グルタミン酸受容体抗体価の検討を行った。グルタミン酸の一部のドメインに対する抗体価については、対照群との有意差が認められた。統合失調症におけるグルタミン酸受容体抗体価の意義についてはさらなる検証が必要である。

文 献

- 1 Weiden, P. J., & Olfson, M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1995; 21 (3) , 419-429.
- 2 Dalmau J et al., Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007;61 (1) :25-36.
- 3 Pollak TA et al., Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44 (12) :2475-87
- 4 西村勝治ら、全身性エリテマトーデス(SLE)における精神障害、*Jpn J Gen Hosp Psychiatry*, 2011;23(1) :42-51
- 5 高橋隆幸ら、急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム -2010、厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業 急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の

解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究

- 6 T. Ikura et al., Evaluation of Titers of Antibodies Against Peptides of Subunits NR1 and NR2B of Glutamate Receptor by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Psychiatric Patients With Anti-Thyroid Antibodies. *Neurosci Lett.* 2016; 628:201-206
- 7 高橋隆幸、グルタミン酸受容体抗体の意義、脳と発達、2013;45:99-105