

特集 1 Beyond Hypothesis in Psychiatry : 仮説からの脱却のために我々ができること**4. 統合失調症における自己抗体仮説を診断と治療につなげる**

塩飽 裕紀*

抄録：統合失調症にはさまざまな病態背景があり異種性が指摘されている。それらの病態候補の一つが自己免疫・自己抗体に関連するものである。自己免疫性脳炎における神経系に対する自己抗体の発見から、自己免疫性精神病の概念を経て、統合失調症で神経系に対する自己抗体が報告されるようになり、統合失調症における自己抗体病態がさらに検証されるようになってきている。本稿では、筆者らが発見したシナプス分子に対する新規自己抗体である抗 NCAM1 自己抗体や抗 NRXN1 自己抗体をはじめ、統合失調症における新規の自己抗体とその探索アプローチを概観し、自己抗体が統合失調症でどのような病態を形成するかを考察する。これらの自己抗体病態が仮説から脱却して実臨床に還元されるためには、自己抗体病態を改善させる治療研究が必要であり、そこから生まれた治療が実際に日常診療で行われるようになることが重要である

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 15-19, 2024

Key words : schizophrenia, autoantibody, NCAM1, NRXN1**1. 統合失調症と自己免疫**

統合失調症の背景にはさまざまな病態が想定され、異種性が指摘されている。その背景にある病態候補の一つが自己免疫にかかわるものである。シナプス刈り込みを含む補体の関与や、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) 領域の変異、疫学的な研究から統合失調症と自己免疫との関連は指摘されてきた^{4, 14-16)}。さらに、抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体をはじめ、脳炎で指摘されている神経系自己抗体が統合失調症で検証され、その存在が指摘されてきた⁸⁾。例えば $\alpha 7$ nAChR ($\alpha 7$ サブユニットニコチン作動性アセチルコリン受容体)、collapsin response mediator protein 2/collapsin response mediator protein 5 (CV2/CRMP5)、cholinergic receptor muscarinic 1 (CHRM1)、dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (DPPX)、gamma-aminobutyric acid type A receptor (GABAAR)、human antigen D (HuD)、leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)、voltage-gated potassium channel (VGKC) などである。これらの抗原分子の機能阻害によって引き起こされると想定

される NMDA 受容体の機能不全や GABA 系の異常が、統合失調症の病態として提唱されていることも合わせて、神経系に対する自己抗体の存在が統合失調症の病態背景の一部になる可能性が指摘されている。

2. 統合失調症と自己免疫性精神病

そもそも、統合失調症において自己抗体の有無が以前にも増して活発に議論されるようになったのは 2007 年の抗 NMDA 受容体抗体脳炎の報告と、その症状が統合失調症に類似した精神病症状やカタトニアを呈することに端を発している⁶⁾。その後、自己免疫性脳炎の診断基準の整備に関連して、急性の精神病症状を呈する自己免疫性の症候群として、自己免疫性精神病の概念が提唱されてきた¹³⁾。これは 3 ヶ月以内に急性に進行する精神病症状と共に、画像所見や脳波異常などがみられた場合に診断されるものであるが、画像所見や脳波異常がなかったとしても、急性の精神病症状と血液中の自己抗体があれば「probable autoimmune psychosis」となり、さらにそのうえで髄液中からも神経系自己抗体が検出さ

Linking the autoantibody-mediated pathology hypothesis to schizophrenia diagnosis and treatment

* 東京医科歯科大学大学院 精神行動医科学分野 (〒 113-8510 東京都文京区湯島 1 丁目 5-45) Hiroki Shiwaku : Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University. 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan
【塩飽 裕紀 E-mail : shiwnpat@tmd.ac.jp】

れば「definite autoimmune psychosis」となる。上述の定義のとおり、自己免疫性精神病は急性疾患の概念であるため、いわゆる慢性の経過をたどる統合失調症で自己抗体が検出された場合、この診断基準では自己免疫性精神病ではなく、統合失調症に自己抗体が検出された例として分類されるが、これが、自己免疫性精神病が慢性化したものにとらえるかどうかは分類学上の問題とはいえ、今後の議論の対象である。

3. 統合失調症における新規自己抗体の探索

これらを背景に、自己抗体が統合失調症で検証されるとともに、未報告の自己抗体を発見する研究も行われるようになった。例えば免疫沈降と質量分析を組み合わせたアプローチで PDHA1 (ミトコンドリア分子) に対する自己抗体、多重アフィニティプロテオミクス法により、PAGE family (癌・生殖細胞関連分子) に対する自己抗体、プロテインアレイにより AP3B2 (エンドサイトーシス)、TDO2 (キヌレニン合成)、CRYGN (クリスタリン関連分子)、APMAP (癌関連膜分子)、OLFM1 (プレシナプス膜分子)、WHAMMP3 (アクチン関連) に対する自己抗体、また、108 の統合失調症に関連する遺伝子産物に対する ELISA により DPYD (ピリミジン異化酵素)、MAD1L1 (細胞分裂制御分子)、ZNF804A (DNA 結合・シナプス形成)、DRD2 (ドパミン受容体、これは脳炎でも報告あり)、TRANK1 (双極性障害にも関連)、および MMP16 (プロテアーゼ) に対する自己抗体などが指摘されてきた^{9, 12, 21, 24}。これらのアプローチでは、「統合失調症のリスク遺伝子の分子に対する自己抗体の探索」や、「non-biased の探索」など、それぞれの強みがある。筆者らは、「統合失調症の病態を引き起こし得る未知の自己抗体の探索」をテーマとして、cell-based assay によるスクリーニングを行ってきた^{17, 18}。その具体的なアプローチは、もし病態を引き起こす未知の自己抗体が存在するならば、その自己抗体の抗原分子は膜分子である必要があり、さらにその膜分子は統合失調症の病態にかかわることが指摘されているものであると、なお病態にかかわる可能性が上がるだろうと仮説を立て、そのような条件に当てはまるシナプス膜分子をクローニングして cell-based assay によりスクリーニングを行ってきた。つまり、自己抗体が存在しても抗原が細胞内分子であれば自己抗体が抗原分子にアプローチできないため、自己抗体が病態を引き起こすものであるためには、抗原

分子のエピトープは細胞外に存在する必要がある、抗原分子は膜分子 (あるいは細胞外に放出される分子) である必要がある。また、後述するように、自己抗体はさまざまな病態を引き起こし得るが、仮に抗原分子機能を阻害することで病態を引き起こす可能性がある場合、抗原分子機能の異常が統合失調症の病態にかかわるものであると仮説を立てて探索を行ってきた。

4. 統合失調症における抗 NCAM1 自己抗体の発見

筆者らは前項の条件をもとに cell-based assay で新規自己抗体のスクリーニングを行った。その結果、統合失調症の 223 名中 12 名 (5.4%) の血清および髄液中に、シナプス分子 neural cell adhesion molecule (NCAM1) に対する自己抗体が存在することを発見した¹⁸。NCAM1 はプレシナプス・ポストシナプス両方に存在し、NCAM1 同士の homophilic な結合によりシナプス結合を強固なものにしている細胞接着分子である。NCAM1 の遺伝子変異と統合失調症の関連が指摘されており、また NCAM1 のノックアウトマウスなどの遺伝子組み換えマウスで認知機能低下やプレパルスインヒビションの障害など統合失調症に関連した行動異常を起こすことが報告されてきた^{2, 22}。筆者らは解析の結果、抗 NCAM1 自己抗体は NCAM1 の N 末の Ig1 ドメインにエピトープがあり、NCAM1 同士の homophilic な結合を阻害することを明らかにした。また、抗 NCAM1 自己抗体陽性の患者から IgG を精製し、マウスの髄液中に投与したところ、NCAM1 の下流のシグナル伝達、FAK, ERK, MEK のリン酸化が障害され、シナプス・スパインの減少や、認知機能低下やプレパルスインヒビションの障害など、統合失調症に関連した行動異常がみられた。なお、この精製した IgG から抗 NCAM1 自己抗体を除去したものは、上記の表現型は消失し、確かに抗 NCAM1 自己抗体が原因になっていることが確かめられた。

5. 統合失調症における抗 NRXN1 自己抗体の発見

同様にスクリーニングを継続した結果、neurexin 1 (NRXN1) に対する自己抗体を統合失調症の 387 名中 8 名 (2.1%) の血清および髄液中から発見した¹⁷。NRXN1 はプレシナプスに存在するシナプス

接着分子で、neuroligins を含むさまざまなポストシナプスの分子と結合するシナプス結合の「ハブ」になっている分子である。NRXN1 のみを遺伝子として含む 2p16.3 領域の deletion syndrome の統合失調症の odds 比は 14.4 で、この領域に含まれる遺伝子は NRXN1 のみで、NRXN1 の遺伝子変異そのものの odds 比も 5.02 であることから、NRXN1 遺伝子変異と統合失調症の関連が指摘されてきた^{11, 19)}。また NRXN1 遺伝子は自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) や知的障害とも関連が指摘されている遺伝子でもある。抗 NRXN1 自己抗体は NRXN1 の LNS6 ドメインを含むポリクローナルな自己抗体で、LNS6 ドメインは NRXN1 のスプライシングバリエーションである NRXN1 α ・NRXN1 β に共通して含まれるドメインである。このドメインは neuroligin (NLGN) 1,2 などとの結合に必要で、実際、抗 NRXN1 自己抗体は NRXN1 と NLGN1,2 との結合を阻害することが確かめられた。さらに、抗 NCAM1 自己抗体と同様に、抗 NRXN1 自己抗体陽性の患者から IgG を精製し、マウスの髄液中に投与したところ、電気生理学的変化や、シナプス・スパインの減少や、認知機能低下やプレパルスインヒビションの障害、社交性の障害など、統合失調症に関連した行動異常がみられた。また、この精製した IgG から抗 NRXN1 自己抗体を除去したものは、上記の表現型は消失し、確かに抗 NRXN1 自己抗体が原因になっていることが確かめられた。

6. 自己抗体が作り出す病態

上述では自己抗体が NCAM1 や NRXN1 の分子結合を阻害することを記載したが、その他の病態も考えられる。IgG は末梢の免疫細胞において、Fc レセプター (Fc γ R) を介して下流の免疫応答を引き起こす。神経系では Fc γ R はミクログリアに発現しており、同様の免疫応答が起こると推定されるが、神経系の免疫応答でも、この経路で炎症やシナプス刈込へ影響を及ぼすかどうかの解析は意外と行われていない²³⁾。また、自己抗体と補体が共同して病態を発揮するかは、抗 aquaporin4 (AQP4) 自己抗体による視神経脊髄炎で主に解析され、進行性脳脊髄炎 (グリシン受容体抗体) や contactin-associated protein2 (CASPR2) 抗体関連脳炎でも指摘されている^{3, 5, 10)}。補体は正常な脳発達でシナプス刈込みに重要であることが指摘されており²⁰⁾、その刈込み過剰が統合失調症にかかわる可能性が仮説として提唱されているが⁷⁾、自己抗体と補体が共同して

統合失調症でも病態を形成しているかは今後の解析の対象になるだろう。

7. 自己抗体病態仮説から脱却するために

自己抗体病態が統合失調症の病態における仮説ではなく、実際に病態を形成しているかどうかを明らかにするために必要なことは、自己抗体陽性の統合失調症患者から自己抗体を除去して、症状がどの程度改善するかを明らかにすることが重要である。すなわちこれは治療であるが、自己抗体を除去することで症状が改善するのであれば、自己抗体病態は「仮説」ではなく、実際に病態を形成していることが明らかであろう。自己抗体を除去するアプローチは自己免疫性脳炎の治療に準拠して、ステロイド投与・血漿交換をはじめ、リツキシマブのような B 細胞をターゲットにした IgG の除去も候補になるだろう。ステロイドの投与は統合失調症におけるドパミン病態を悪化させる可能性や、血漿交換は奏功したとしても 1 ヶ月程度で IgG が元に戻ってしまい、ステロイドによる後療法が必要になることを考えると、侵襲性や効果持続時間の長さからリツキシマブは治療法の有力な候補になるかもしれない。リツキシマブを統合失調症に投与した研究は報告があり、施行例は少なく、また統合失調症で自己抗体を含む免疫学的な病態の詳細は精査されずにリツキシマブが投与されているが、症状が改善したとの結果が得られている¹⁾。自己抗体の有無を精査したうえでリツキシマブによる治療研究を行えば、さらなる改善効果が得られる可能性があるとともに、未知の自己抗体を統合失調症患者が有する前提で、より広い適応を射程に入れた治験も検討し得る。また、上記とは別にミクログリアやアストロサイトをターゲットにした治療も理論上可能と思われる。自己抗体が存在したときの統合失調症におけるミクログリアの挙動は十分に解析されておらず、さらなる解析が必要な分野であるが、微小な炎症やシナプス刈込みを含むミクログリアやアストロサイトの分子挙動を調べることによってさらなる治療法が考えられるかもしれない。

まとめと今後の展望

統合失調症における新規の自己抗体の発見と、自己免疫に関連したミクログリアなどの病態、さらに自己免疫・自己抗体病態を仮説から脱却して治療に結びつけることの重要性をまとめた。自己抗体病態

のさらなる解明と治療の両方を進めることが、統合失調症における自己抗体病態が確かな病態として認識されることにつながると思われる。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Bejerot S, Sigra Stein S, Welin E, et al (2023) Rituximab as an adjunctive treatment for schizophrenia spectrum disorder or obsessive-compulsive disorder : Two open-label pilot studies on treatment-resistant patients. *J Psychiatr Res*, 158 : 319-329.
- 2) Brennaman LH, Kochlamazashvili G, Stoenica L, et al (2011) Transgenic mice overexpressing the extracellular domain of NCAM are impaired in working memory and cortical plasticity. *Neurobiol Dis*, 43 : 372-378.
- 3) Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, et al (2014) Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes : characteristics, clinical features and outcomes. *Brain*, 137 (Pt 8) : 2178-2192.
- 4) Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, et al (2019) Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis : a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 85 (1) : 35-48.
- 5) Dalakas MC, Alexopoulos H and Spaeth PJ (2020) Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nat Rev Neurol*, 16 (11) : 601-617.
- 6) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 61 (1) : 25-36.
- 7) Forsyth JK and Lewis DA (2017) Mapping the consequences of impaired synaptic plasticity in schizophrenia through development : an integrative model for diverse clinical features. *Trends Cogn Sci*, 21 (10) : 760-778.
- 8) Hansen N, Lipp M, Vogelgsang J, et al (2020) Autoantibody-associated psychiatric symptoms and syndromes in adults : a narrative review and proposed diagnostic approach. *Brain Behav Immun Health*, 9 : 100154.
- 9) Jernbom Falk A, Galletly C, Just D, et al (2021) Autoantibody profiles associated with clinical features in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*, 11 (1) : 474.
- 10) Körtvelyessy P, Bauer J, Stoppel CM, et al (2015) Complement-associated neuronal loss in a patient with CASPR2 antibody-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2 (2) : e75.
- 11) Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, et al (2017) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41, 321 subjects. *Nat Genet*, 49 (1) : 27-35.
- 12) Nakagami Y, Sugihara G, Nakashima N, et al (2020) Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia. *Sci Rep*, 10 (1) : 7906.
- 13) Pollak TA, Lennox BR, Müller S, et al (2020) Autoimmune psychosis : an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*, 7 (1) : 93-108.
- 14) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 (7510) : 421-427.
- 15) Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al (2016) Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530 (7589) : 177-183.
- 16) Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, et al (2019) Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci*, 22 (3) : 374-385.
- 17) Shiwaku H, Katayama S, Gao M, et al (2023) Analyzing schizophrenia-related phenotypes in mice caused by autoantibodies against NRXN1 α in schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 111 : 32-45.
- 18) Shiwaku H, Katayama S, Kondo K, et al (2022) Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Rep Med*, 3 (4) : 100597.
- 19) Singh T, Poterba T, Curtis D, et al (2022) Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604 (7906) : 509-516.
- 20) Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al (2007) The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 131 (6) : 1164-1178.
- 21) Whelan R, St Clair D, Mustard CJ, et al (2018) Study of Novel Autoantibodies in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 44 (6) : 1341-1349.
- 22) Wood GK, Tomaszewicz H, Rutishauser U, et al (1998)

NCAM-180 knockout mice display increased lateral ventricle size and reduced prepulse inhibition of startle. *Neuroreport*, 9 : 461-466.

23) Yang C, Hou X, Feng Q, et al (2019) Lupus serum IgG induces microglia activation through Fc fragment dependent way and modulated by B-cell acti-

vating factor. *J Transl Med*, 17 (1) : 426.

24) Zandian A, Wingård L, Nilsson H, et al (2017) Untargeted screening for novel autoantibodies with prognostic value in first-episode psychosis. *Transl Psychiatry*, 7 (7) : e1177.

■ ABSTRACT

Linking the autoantibody-mediated pathology hypothesis to schizophrenia diagnosis and treatment

Hiroki Shiwaku

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University

Schizophrenia has many pathological backgrounds with noted heterogeneity. One such pathological candidate is related to autoimmunity and autoantibodies. Discovery of autoantibodies against the nervous system in autoimmune encephalitis paved the way for the concept of autoimmune psychosis, and autoantibodies against the nervous system have been reported in schizophrenia. This study reviews novel autoantibodies in schizophrenia, including anti-NCAM1 and anti-NRXN1 autoantibodies, which are synaptic autoantibodies discovered by us and their discovery approaches. Moreover, we discuss how autoantibodies form the pathogenesis of schizophrenia. Clinical research to improve autoantibody pathologies is crucial for these autoantibody pathologies to move beyond hypotheses and be translated into actual clinical practice; furthermore, it is important to integrate these treatments into daily practice.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (1) : 15-19, 2024)
