

■ 若手最優秀奨励賞

統合失調症の新規シナプス自己抗体の発見とその病態

塩飽 裕紀*

抄録： 遺伝学的研究や疫学的研究から、統合失調症の背景病態の一つに自己免疫が指摘されてきた。自己免疫病態を形成する重要な要素は自己抗体であるが、自己免疫性脳炎の患者から新しいシナプス自己抗体が発見され、それらの自己抗体が陽性の急性精神病である自己免疫性精神病の概念が提唱されてきた。これらを背景に、筆者らは統合失調症においても病態を形成する未知のシナプス自己抗体の存在を仮定して、その探索を行ってきた。その結果、シナプス接着分子である NCAM1 や NRXN1 に対する新規の自己抗体を発見した。これらの自己抗体を患者から単離し、マウスの髄液中に投与すると、自己抗体は NCAM1 や NRXN1 のシナプス結合における分子間結合を阻害し、シナプス / スパインの減少につながり、認知機能の低下やプレパルス抑制の異常、社交性の低下を引き起こす。統合失調症患者に存在するこれらの自己抗体は除去すべき病態形成因子である可能性があり、これらの自己抗体は治療標的となる可能性がある。また、統合失調症患者において、そのような治療が可能で一群を区別するバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

日本生物学的精神医学会誌 36 (1) : 40-46, 2025

Key words : schizophrenia, autoantibody, NCAM1, NRXN1, autoimmune psychosis

はじめに

統合失調症は症状的にも遺伝的にも異種性の症候群であり、その背景にはさまざまな病態が存在すると推測される。統合失調症の遺伝子解析から、シナプス関連遺伝子の異常とならんで、免疫関連遺伝子の異常も統合失調症のリスクになることが報告されてきた。特に、主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) 領域の変異との関連は繰り返し報告されてきた²⁶⁾。また、統合失調症と自己免疫の間には疫学的な関係も指摘されている⁶⁾。しかし、より詳細な統合失調症と自己免疫の関係は不明である。

自己抗体は自己免疫の主要な構成要素である。シナプス膜分子に対する自己抗体が自己免疫性脳炎で見つかっている^{7, 18)}。自己免疫性脳炎の中には精神病症状を引き起こすものもある。もっとも広く研究されている脳炎の一つに、抗 NMDA 受容体抗体脳炎があり、統合失調症に類似した症状を呈することが報告されている¹⁶⁾。また、抗 GABA_Aα1 受容体

抗体脳炎も精神病症状を引き起こす¹⁴⁾。これらの自己抗体は統合失調症患者でも報告されているが、実際に統合失調症の症状にどの程度関与しているかは不明である^{13, 21)}。一方で、自己免疫性脳炎に関連して、神経系に対する自己抗体を有する急性精神病を自己免疫性精神病として定義することが提唱された。もっとも、この診断基準は自己免疫性脳炎の範疇を出ていない部分もあり、神経系に対する自己抗体と統合失調症の関係について触れたものではないが、それでも自己抗体が精神病症状を主として呈する場合があることを強調し、理論的にも臨床的にもあり得ることを概念化している点で重要である。

これらを背景に、筆者らは、脳炎でも未報告のシナプス自己抗体の探索を統合失調症患者を対象に行ってきた。統合失調症の病態に関連する自己抗体を探索する場合、いくつかの前提条件がある。すなわち、標的抗原が神経系に発現する膜分子であることや (自己抗体は通常、生体内では細胞に侵入しない)、また抗原が、統合失調症、あるいは少なくとも神経・シナプス機能に関与する分子であること、

Discovery of novel synaptic autoantibodies in schizophrenia and their role in its pathogenesis

* 東京科学大学大学院精神行動医学分野 (〒 113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45) Hiroki Shiwaku : Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Institute of Science Tokyo. 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan

【塩飽 裕紀 E-mail : shiwaku.npat@mti.tmd.ac.jp】

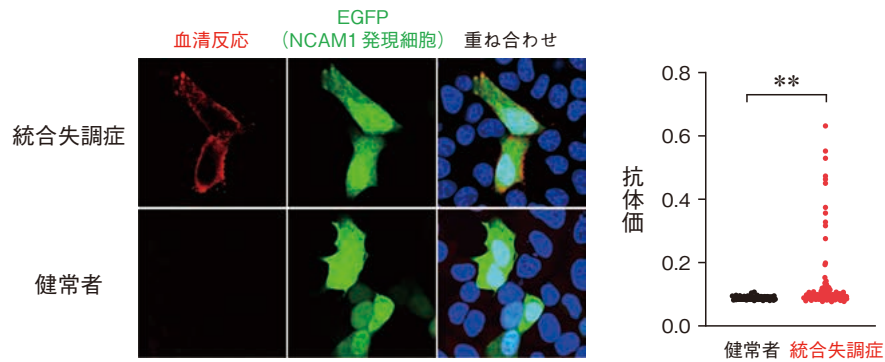


図1 統合失調症における抗 NCAM1 自己抗体の発見

である。これらの条件のもとに、筆者らは cell-based assay を用いて、統合失調症の病態生理に関与すると考えられる新規自己抗体を探索した。候補抗原の一つはシナプス接着分子の一つである neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1) であり、トランスホモフィリック結合によってシナプス結合を強固にする分子である^{25, 26)}。また NCAM1 は、グリア細胞株由来神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor : GDNF) とも結合し、シナプス形成に寄与する²⁶⁾。統合失調症に関連した NCAM1 の研究は先行研究があり、NCAM1 ノックアウトマウスや NCAM1 のドミナントネガティブ型を導入したトランスジェニックマウスは、統合失調症に関連した行動変化を示す^{1, 5, 15, 28)}。さらに、NCAM1 の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) は統合失調症と関連している^{2, 24, 29)}。しかし、脳炎患者も含め抗 NCAM1 自己抗体は報告がなかった。

1. 統合失調症における抗 NCAM1 自己抗体の発見

上記に記載したように、健常者 201 名と統合失調症患者 223 名の血清を用いて、cell-based assay で NCAM1 に対する自己抗体のスクリーニングを行った。その結果 12 名の統合失調症患者 (5.4%) が抗 NCAM1 自己抗体陽性であった²⁰⁾。抗 NCAM1 自己抗体陽性の統合失調症患者では、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 中にも抗 NCAM1 自己抗体が存在したが、これらの患者の髄液の蛋白濃度および白血球数は正常であった。これらの患者では、ほかの患者と比較して、せん妄や脳炎を含む明瞭な精神・神経症状はみられなかった。さらに、がんや自己免疫疾患などの共通の病歴はなかった。これらの患者では幻覚や妄想を含む精神症状は、2 剤以上

の抗精神病薬の使用にもかかわらず残存しており、治療抵抗性であった。2 名の健常者も抗 NCAM1 自己抗体は陽性であったが、抗体価は有意に低かった。

2. 抗 NCAM1 自己抗体による病態

筆者らは抗 NCAM1 自己抗体のエピトープを探索するために複数の deletion 実験を行った。その結果、NCAM1 のもっとも N 末端に存在する immunoglobulin G1 (IgG1) ドメインにエピトープが存在することを明らかにした。また、ヒト NCAM1 同士の結合を *in vitro* で検証する pull down assay によって、抗 NCAM1 自己抗体は NCAM1 同士のホモ結合を阻害し、また NCAM1 と GDNF の結合も阻害することを明らかにした。もし統合失調症患者にみられる抗 NCAM1 抗体が NCAM1-NCAM1 および NCAM1-GDNF 結合を阻害するのであれば、これらの自己抗体を投与したマウスにおいて、分子シグナルの異常、スパインやシナプスの形成異常、統合失調症に関連した行動を引き起こすと考えられた。これを検証するために、統合失調症患者と年齢・性別をマッチさせた健常者から IgG を精製し、マウス (8 週齢) の髄腔内に注入した。その 1 週間後に分子シグナル伝達、スパインとシナプスの形成、行動を解析した。

NCAM1-NCAM1 結合と NCAM1-GDNF 結合は、NCAM1 の細胞質ドメインと fibroblast yes related novel (Fyn) の接触を誘導する。この相互作用は Fyn を活性化し、Fyn は focal adhesion kinase (FAK) をリン酸化する。そこで、抗 NCAM1 自己抗体陽性患者から精製した IgG をマウスに投与することで、これらのシグナル伝達 (NCAM1 と Fyn の結合、FAK, mitogen-activated protein kinase kinase 1 [MEK1], extracellular signal-regulated kinase 1

〔ERK1〕のリン酸化)が阻害されるかどうかを調べた。免疫沈降法による解析で、NCAM1と共沈したFynの量を解析したところ、抗NCAM1自己抗体の存在により、NCAM1とFynの結合が減少していることが明らかになった。さらに、抗NCAM1自己抗体陽性患者から精製したIgGはFAK、MEK1、ERK1のリン酸化を阻害した。これらの結果は、抗NCAM1自己抗体によるNCAM1-NCAM1およびNCAM1-GDNF結合の阻害が、NCAM1-Fynの相互作用を障害し、FAK、MEK1およびERK1のリン酸化を低下させることを示している。

これらの結果から、抗NCAM1自己抗体がスパインとシナプスに変化を引き起こすことが推定された。このことを確かめるために、患者IgGを髄腔内に投与したマウスの2光子顕微鏡による解析を行った。その結果、抗NCAM1自己抗体陽性患者から精製したIgGを投与したマウスは、前頭皮質においてスパインとシナプスの減少を示した。

最後に、抗NCAM1自己抗体が統合失調症に関連する行動変化を引き起こすかどうかを、自己抗体を投与したマウスを用いて解析した。抗NCAM1自己抗体陽性患者から精製したIgGを投与すると、Y迷路試験における認知機能が低下した。さらに、統合失調症患者のIgGを投与したマウスは、統合失調症の中間表現型として確立しているプレパルス抑制が障害されていた。一方で、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、3 chamber試験において、それぞれ運動活性、不安行動、社会的相互作用に異常を示さなかった。

これらの結果は、抗NCAM1自己抗体陽性患者から精製したIgGから、NCAM1リコンビナントタンパクによって抗NCAM1自己抗体を除去したIgGでは引き起こされず、確かに抗NCAM1自己抗体がこれらの異常を引き起こしていることが確認された²⁰⁾。

3. 統合失調症における 抗NRXN1自己抗体の発見

抗NCAM1自己抗体の発見以降、筆者らはさらに新しいシナプス自己抗体の探索を前述のcell-based assayで行った。その結果、筆者らはneurexin 1 (NRXN1)に対する自己抗体も統合失調症患者387名中8名(2.1%)の血清および髄液中から発見した¹⁹⁾。健常者362名には陽性者はいなかった。NRXN1はプレシナプスに存在するシナプス接着分子で、neuroligin (NLGN) s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患者における統合失調症発症のodds比は14.40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^{10, 22)}。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のスパ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NLGN1, 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抑制の障害、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。抗NCAM1自己抗体陽性患者と抗NRXN1自己抗体陽性患者の間には重複はなく、その合計は7.5%となることから、統合失調症における自己抗体病態の有病率が比較的高いことが示唆された。また、同様のアプローチを続けることで、未知の自己抗体がさらに発見される可能性が考えられる。

4. 自己抗体病態に関連した論点

筆者らは、抗NCAM1自己抗体や抗NRXN1自己抗体が分子間結合に介入することで病態を発揮する可能性を指摘したが、それ以外の病態も存在し得ると考えている。たとえば、NCAM1に対する自己抗体の存在は、たとえ自己抗体がミクログリアの炎症反応を引き起こさない程度の量であったとしても、ミクログリアによる過剰なシナプス刈り込みを引き起こす可能性がある。このようなシナプス刈り込みは、発達過程においても報告されている^{12, 23)}。正常な発達過程では、シナプス刈り込みは通常青年期で停止するが、統合失調症では青年期以降にもシナプス刈り込みが過剰に進行するという仮説がある⁹⁾。NCAM1を含むシナプス分子に対する自己抗体は、

このような進行性のシナプス刈り込みに関与している可能性がある。これらのテーマは、抗 NCAM1 自己抗体のようなシナプス自己抗体が、抗原分子の機能障害以上の影響を及ぼすという仮説として、今後検証されるであろう。

これらの自己抗体がいつから存在するかは重要な論点である。病前から存在するかどうかは発症に関与するかどうかにつながる。あるいは、発症後に存在するとしても、それは症状の進行を修飾する因子になるかもしれない。病前に存在するかどうかは、健常者とされる思春期などの若年のコホートで抗 NCAM1 自己抗体が存在するか、さらに抗 NCAM1 自己抗体陽性者がその後どのような経過をたどるかの研究によって確かめられるかもしれない。この点は、早期介入の観点からも重要である。

また血液脳関門を自己抗体が通過するかどうかも重要な点である。近年の抗体製剤の研究から末梢に存在する IgG の約 0.1% は脳に到達するとされ、実際に治療薬として開発されている²⁷⁾。中枢神経系に侵入した IgG は抗原が存在しない場合 24 時間以内に除去されるが¹¹⁾、中枢に抗原が存在した場合は濃度が上昇していくことも報告されている³⁾。さらに血液脳関門の透過性は年齢・炎症・遺伝的背景・ストレスなどに影響されるため、状況によっては上記よりもさらに中枢神経系に自己抗体が侵入する可能性はある⁸⁾。

抗 NCAM1 自己抗体や抗 NRXN1 自己抗体陽性の患者に特徴的な精神症状があるかは、これらの自己抗体検査を行うかどうかの判断において重要である。従来の概念では、自己抗体陽性の患者として急性精神病を呈したり、カタトニアを呈したりする症例が予測されるが、筆者らが抗 NCAM1 自己抗体陽性として発見した患者は比較的典型的な統合失調症の経過をたどる患者、すなわち、比較的緩徐に発症し慢性的な経過をたどる患者であった。逆に言えば、特に特徴的な症状がなかったとしても抗 NCAM1 自己抗体は陽性になることがあるととらえてよいかもしれない。一方で、まだ抗 NCAM1 自己抗体陽性とされた患者数は多くはないため、さらなる症例の検討によって、抗 NCAM1 自己抗体陽性の患者に特徴的な症状が発見されるかもしれない。また、一部の抗 NCAM1 自己抗体の抗体価が著しく高かった統合失調症症例では脳波の軽度徐波化 (7Hz 程度) がみられたことは今後の解析で重要かもしれない。すなわち、統合失調症において脳波が軽度徐波化する例では、抗 NCAM1 自己抗体に限らず未知の自己抗体が陽性であることを示唆する

かもしれない。

5. 統合失調症の自己抗体病態に対する治療戦略

統合失調症における現在の薬物治療の中心は D2 受容体の阻害ないしはその調整によるものであるが、自己抗体が陽性の患者においてはどのようにアプローチすべきであろうか。脳炎に関連し得る自己抗体が陽性で、意識障害や脳波異常を伴うのであれば、より自己免疫介在性脳炎・脳症に準じた免疫学的な加療、すなわちステロイドの投与や、血漿交換、場合によっては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⁴⁾。一方で、精神科医が日常診療で遭遇する自己抗体陽性の急性精神病に対して抗精神病薬は奏効するであろうか。たとえば Pollak らは OPTiMiSE (Optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe) 研究で、急性精神病において血清で抗 NMDA 受容体抗体が陽性であっても陰性であっても、アミスルプリドの奏効に差はなかったと報告している¹⁷⁾。そのため、抗精神病薬をまずは試す価値があるという意味で、自己抗体が陽性であることだけでは、免疫学的治療介入をするのに十分な動機づけにならないと結論付けており、脳波や画像検査、髄液検査でも異常がみられるかどうかを十分に検証することが、免疫学的治療を行うかどうかにおいて重要だと述べている¹⁸⁾。これは、実際の臨床感覚としても、まずは標準的な抗精神病薬での加療をしつつ、器質的背景を精査し、改善が不十分である場合や、器質的な背景がみつかった場合に、それらに対するアプローチを行うのと矛盾しておらず、合理的であると考えられる。では、いわゆる急性精神病状態ではない、比較的典型的な経過 (治療も含めて) の統合失調症において、神経系の自己抗体が陽性になった場合はどうであろうか。筆者らも、抗 GABA_A 受容体抗体や抗 NCAM1 自己抗体が強陽性で脳波の徐波化を伴う慢性期の統合失調症患者を報告してきた^{19, 20)}。これらの患者は、標準的な抗精神病薬加療では十分に陽性症状も改善せず、認知機能低下や陰性症状の進行もみられた。一方で、軽度の脳波の徐波化 (7Hz 程度) だけで、髄液所見や画像所見も異常がみられなければ、一般的には脳炎や脳症の診断をするのは困難で、ステロイドや血漿交換を試すような状況ではないのが一般的である。ステロイドはそもそもドパミン病態を刺激して病態を複雑化させかねず、血漿交換は自己抗体を減少させたとしても、1 ヶ月程度で元に戻るため、長期的な加療とし

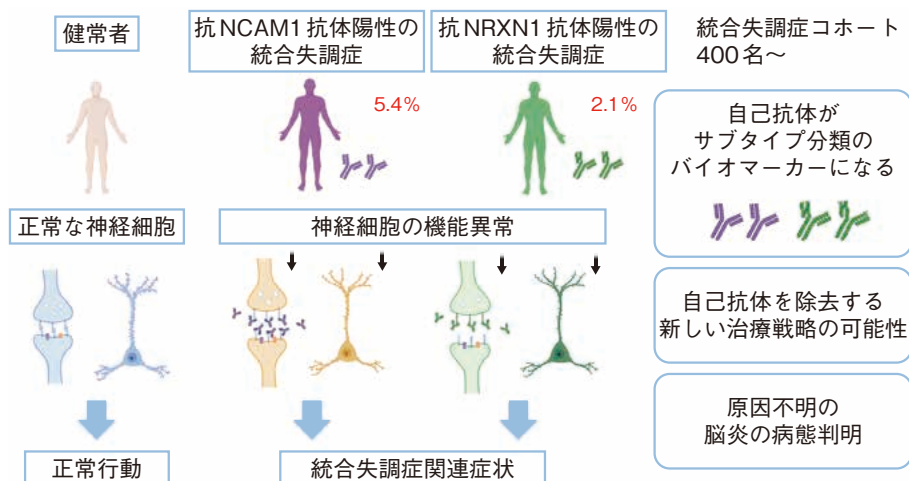


図2 研究概要のまとめ

て必ずしも適切ではない。この観点では、自己抗体病態を解決するB細胞や自己抗体、ミクログリアなどをターゲットにした治療法の確立や適応拡大が重要と考えられる。

おわりに

まとめると、筆者らは統合失調症患者の一部から抗NCAM1自己抗体や抗NRXN1自己抗体を発見した(図2)²⁰⁾。これらの自己抗体は、マウスにおいて統合失調症に関連した行動やシナプスの変化を引き起こした。統合失調症におけるこの自己抗体の病態意義を確認するためには、さらなる臨床研究が必要である。なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。本研究は東京科学大学の動物実験審査委員会、遺伝子組換え実験審査委員会、医学部倫理審査委員会で承認されている。

文 献

- 1) Albrecht A and Stork O (2012) Are NCAM deficient mice an animal model for schizophrenia? *Front Behav Neurosci*, 6 : 43.
- 2) Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DF, et al (2012) Convergent functional genomics of schizophrenia : from comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Mol Psychiatry*, 17 (9) : 887-905.
- 3) Bard F, Fox M, Friedrich S, et al (2012) Sustained levels of antibodies against A β in amyloid-rich regions of the CNS following intravenous dosing in human APP transgenic mice. *Exp Neurol*, 238 (1) : 38-43.
- 4) Bejerot S, Sigra Stein S, Welin E, et al (2023) Ritux-
- 5) 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 (2) : 372-378.
- 6) 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.
- 7) Dalmau J (2016) NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse : the 2016 Cotzias lecture. *Neurology*, 87 (23) : 2471-2482.
- 8) Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, et al (2009) Losing your nerves? maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol*, 9 (6) : 449-456.
- 9) 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.
- 10) Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, et al (2016) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41, 321 subjects. *Nat Genet*, 49 (1) : 27-35.
- 11) Noguchi Y, Kato M, Ozeki K, et al (2017) Pharmacokinetics of an intracerebroventricularly administered antibody in rats. *Mabs*, 9 (7) : 1210-1215.

imab 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.

- 12) Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al (2011) Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333 (6048) : 1456-1458.
- 13) Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al (2019) Immunoneuropsychiatry – novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*, 15 (6) : 317-328.
- 14) Pettingill P, Kramer HB, Coebergh JA, et al (2015) Antibodies to GABA_A receptor α 1 and γ 2 subunits : clinical and serologic characterization. *Neurology*, 84 (12) : 1233-1241.
- 15) Pillai-Nair N, Panicker AK, Rodriguiz RM, et al (2005) Neural cell adhesion molecule-secreting transgenic mice display abnormalities in GABAergic interneurons and alterations in behavior. *J Neurosci*, 25 (18) : 4659-4671.
- 16) Pollak TA, Lennox BR, Müller S, et al (2020) Auto-immune psychosis : an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*, 7 (1) : 93-108.
- 17) Pollak TA, Vincent A, Iyegbe C, et al (2021) Relationship between serum NMDA receptor antibodies and response to antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 90 (1) : 9-15.
- 18) Prüss H (2021) Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*, 21 (12) : 798-813.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Shiwaku H, Nakano Y, Kato M, et al (2020) Detection of autoantibodies against GABA_A R α 1 in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 216 : 543-546.
- 22) 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.
- 23) Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al (2007) The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 131 (6) : 1164-1178.
- 24) Sullivan PF, Keefe RS, Lange LA, et al (2007) NCAM1 and neurocognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 61 (7) : 902-910.
- 25) Sytnyk V, Leshchyns'ka I and Schachner M (2017) Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily regulate synapse formation, maintenance, and function. *Trends Neurosci*, 40 (5) : 295-308.
- 26) The Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium (2015) Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci*, 18 (2) : 199-209.
- 27) Wang Q, Delva L, Weinreb PH, et al (2018) Monoclonal antibody exposure in rat and cynomolgus monkey cerebrospinal fluid following systemic administration. *Fluids Barriers CNS*, 15 (1) : 10.
- 28) Wood GK, Tomasiewicz H, Rutishauser U, et al (1998) NCAM-180 knockout mice display increased lateral ventricle size and reduced prepulse inhibition of startle. *Neuroreport*, 9 (3) : 461-466.
- 29) Zhang W, Xiao MS, Ji S, et al (2014) Promoter variant rs2301228 on the neural cell adhesion molecule 1 gene confers risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophr Res*, 160 (1-3) : 88-96.

■ ABSTRACT

Discovery of novel synaptic autoantibodies in schizophrenia and their role in its pathogenesis

Hiroki Shiwaku

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Institute of Science Tokyo

Genetic and epidemiological studies suggest that autoimmunity may underlie schizophrenia. A key component of autoimmune pathology is the presence of autoantibodies. Recently, novel synaptic autoantibodies have been identified in patients with autoimmune encephalitis, leading to the concept of autoimmune psychosis — an acute psychosis associated with positive autoantibodies. Based on these backgrounds, we hypothesized the existence of unidentified synaptic autoantibodies contributing to the pathology of schizophrenia and conducted investigations to identify them. Consequently, we discovered novel autoantibodies targeting synaptic adhesion molecules NCAM1 and NRXN1. We demonstrated that when these autoantibodies were isolated from patients and introduced into the cerebrospinal fluid of mice, they disrupted the binding of NCAM1 and NRXN1 at synapses. This interference led to a reduction in synaptic density and spines, resulting in impaired cognitive function, abnormal prepulse inhibition, and reduced sociability. These findings suggest that the autoantibodies detected in schizophrenia patients could be pathogenic and represent potential therapeutic targets. Furthermore, these autoantibodies may serve as biomarkers to identify subgroups of schizophrenia patients who could benefit from such treatments.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (1) : 40–46, 2025)
