

解禁日時:2022年4月20日(水)午前0時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2022年4月12日

国立大学法人東京医科歯科大学

「統合失調症でシナプスを障害する自己抗体を発見」 — 統合失調症の原因解明と新しい治療法へ —

【ポイント】

- 統合失調症の患者さんの血清や髄液からシナプス分子 NCAM1^{※1} に対する自己抗体を発見しました。
- 抗 NCAM1 自己抗体は NCAM1 のシナプス接着分子機能を阻害することが分かりました。
- 患者さんから精製した抗 NCAM1 自己抗体をマウスの髄液中に投与すると、マウスのシナプスの減少や統合失調症関連行動を誘発しました。
- 抗 NCAM1 自己抗体陽性の統合失調症患者さんではこの自己抗体が病態の一部を形成している可能性があり、新しい治療ターゲットになる可能性があります。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学分野の塩飽裕紀助教と高橋英彦教授の研究グループは、統合失調症患者さんの一部にシナプス分子 NCAM1 に対するこれまでに報告のない自己抗体が存在することを発見しました。患者さんから精製した抗 NCAM1 自己抗体は、NCAM1 の分子機能を阻害し、マウスに投与するとシナプス減少や統合失調症関連行動を誘発することを示しました。この成果は、統合失調症で新しい治療ターゲットを見つけたことになり、新しい治療戦略の創出につながることで期待されます。この研究は文部科学省科学研究費補助金、公益財団法人東京生化学研究会、公益財団法人先進医薬研究振興財団、公益財団法人薬力学研究会、および東京医科歯科大学次世代研究育成ユニットなどの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、Cell Press の国際医学雑誌 Cell Reports Medicine に、2022年4月19日午前11時(米国東部夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

統合失調症は幻覚・妄想などの陽性症状、うつや感情の平板化などの陰性症状、認知機能の低下などを呈し、約100人に1人が発症する比較的頻度の高い精神疾患です。現在の治療薬は統合失調症のドーパミン病態^{※2} に対するもので、ドーパミン受容体の阻害薬やそれに類するものが主体です。一方で、これらの薬物では十分に治療効果が得られない場合も少なくなく、薬物療法が無効であったり、一部の症状が残存したりすることはしばしばあります。そのため十分な社会復帰ができないことがあり、さらなる病態解明と治療法の開発が必要です。統合失調症は遺伝学的にも症候学的にも多種多様で、様々な病態背景を持った患者さんがいると考えら

れています。しかし、どの患者さんが、どのようなタイプの病態を持つ患者さんなのかを判定するバイオマーカーが十分に開発されていないことも大きな研究課題でした。

2007年にシナプス分子の NMDA 受容体^{※3}に対する自己抗体が脳炎患者さんから発見され(Dalmai et al. 2007)、この脳炎は抗 NMDA 受容体抗体脳炎と名付けられ、日本でも「8年越しの花嫁」の映画で取り上げられました。この脳炎は統合失調症と似た幻覚や妄想を呈することから、統合失調症と抗 NMDA 受容体抗体脳炎を見分けることが重要ですが、抗 NMDA 受容体抗体が高い力価で存在するかどうか重要な鑑別のポイントとなります。この自己抗体の発見により難治性の統合失調症とされていた人の中に、脳炎として治療可能な一群が存在することが分かってきました。

その後、脳炎に至らないまでも抗 NMDA 受容体抗体が少しでも存在すれば精神症状を呈するかもしれないという概念ができて、明らかな脳炎がない統合失調症での抗 NMDA 受容体抗体を探索する研究が積み重ねられてきました(Steiner et al. 2013; Jézéquel et al. 2018)。しかし、統合失調症と NMDA 受容体以外のシナプス分子に着目した研究はほとんど行われていませんでした。

【研究成果の概要】

塩飽裕紀助教の研究グループは、上述の概念を広げて、シナプス分子に対する新規の自己抗体が統合失調症の患者さんに存在し、もしそれが病態を形成するようなものであったならば、その自己抗体は除去すべき治療ターゲットになり、また、そのような治療を行うべきかどうかを判定するバイオマーカーにもなると考えました。その仮説のもとで行った本研究で、統合失調症の約5%の患者さんの血清・髄液中にシナプス分子 NCAM1 に対する新規自己抗体を発見しました(図 1)。NCAM1 はシナプス前終末とシナプス後膜の両方に存在し、NCAM1 同士が向かい合って結合をすることによりシナプス結合を強固なものにしていますが、統合失調症で見つかった抗 NCAM1 自己抗体はこの結合を阻害しました。さらに、この自己抗体が本当に統合失調症の病態を形成するかを明らかにするために、マウスの髄液中に患者さんから精製した自己抗体を投与したところ、NCAM1 の下流のリン酸化シグナルが阻害されること、シナプスが減少すること、またプレパルス抑制の低下^{※4}や認知機能低下が起こることが分かり、統合失調症で見られるシナプス変化や行動変化に該当するものが誘発されることが確認されました(図 2)。

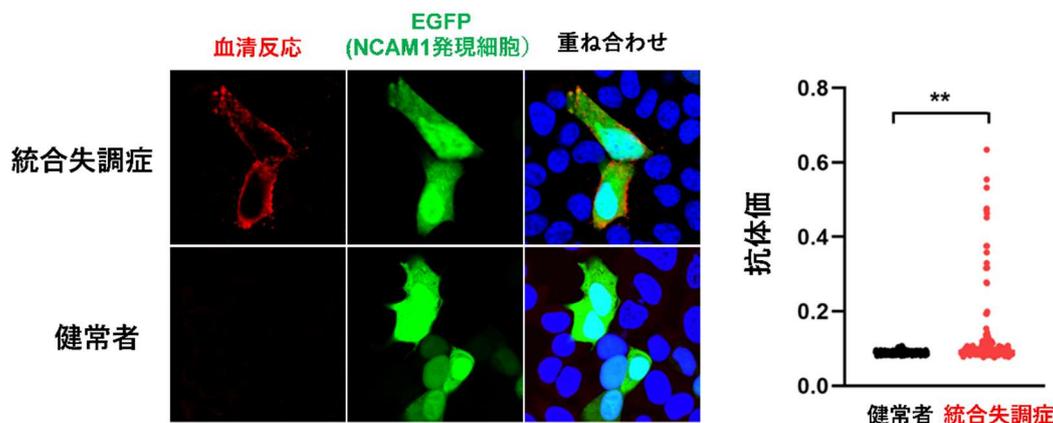


図 1. 統合失調症患者の一部の血清・髄液内にはシナプス分子 NCAM1 に対する自己抗体が存在する

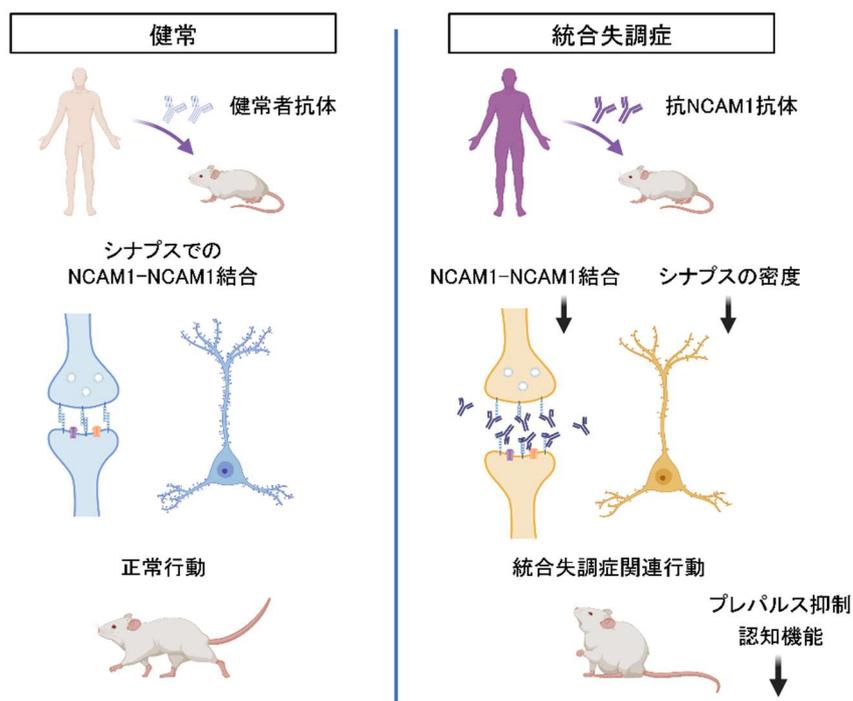


図 2. 研究の概要図

【研究成果の意義】

本研究によって、統合失調症で見つかった抗 NCAM1 自己抗体がシナプス病態・精神行動病態を形成することが分かりました。これは、統合失調症で抗 NCAM 抗体が陽性であった場合、これを除去するような治療法が必要であることを示唆しており、新しい治療戦略の創出につながります。また抗 NCAM1 抗体はそのような治療を試すかどうかの統合失調症の異種性を検出するバイオマーカーとも言えます。本研究では明らかな脳炎ではない統合失調症で抗 NCAM1 抗体を発見しましたが、理論的には髄液内のこの自己抗体の量がさらに増えれば脳炎を起こす可能性があります。そのため、近い将来には統合失調症だけではなく、原因不明の脳炎の原因として本研究で発見した抗 NCAM1 抗体が確認される可能性があります。そのため、本研究は、精神医学・神経学・免疫学がクロストークする病態を明らかにし、診断・治療につながる自己抗体を発見したと考えられます。

【用語解説】

※1 NCAM1

Neural Cell Adhesion Molecule 1 の略で、神経細胞のシナプス接着分子で、膜分子である。全身でも特に脳での発現が高い。NCAM1 の変異は統合失調症に関わることを示す研究がある。また、NCAM1 の変異マウスでも統合失調症関連行動がみられるという報告もある。

※2 ドパミン病態

現在の統合失調症の主たる薬物治療薬は全てドパミン D2受容体の阻害作用を有している。また、アンフェタミ

ンなどドーパミンシグナルを亢進させる薬物は統合失調症に似た幻覚や妄想を誘発する。これらから、ドーパミンが統合失調症の重要な病態であるとされている。一方で、統合失調症の陰性症状や認知機能低下、また一部の患者さんの幻覚・妄想はドーパミン受容体阻害薬による治療に抵抗性であり、統合失調症の全ての症状がドーパミン病態で説明できるわけではないとされている。

※3 NMDA 受容体

脳内の主要な神経伝達物質の一つであるグルタミン酸の受容体の一つ。グルタミン酸が結合することで Ca イオンなどが細胞内に流入するイオンチャネルの側面を持ち、イオンチャネル型受容体である。NMDA 受容体の機能不全は統合失調症の病態とも関連が指摘されており、抗 NMDA 受容体抗体脳炎が統合失調症に類似した症状を呈することとも関係している。

※4 プレパルス抑制

大きな音のような強い刺激を動物に与えると驚愕反応が起こるが、その強い刺激の直前に弱い刺激を与えておくと、驚愕反応が抑制される現象。統合失調症ではプレパルス抑制が低下していることが報告されている。

【論文情報】

掲載誌: Cell Reports Medicine

論文タイトル: Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice

【研究者プロフィール】

塩飽 裕紀 (シワク ヒロキ) Hiroki Shiwaku

大学院医歯学総合研究科

精神行動医科学分野 助教

・研究領域

精神医学、神経科学、分子生物学



高橋 英彦（タカハシ ヒデヒコ） Hidehiko Takahashi

大学院医歯学総合研究科

精神行動医科学分野 教授

・研究領域

精神医学、神経科学、行動科学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

精神行動医科学分野 氏名 塩飽 裕紀（シワク ヒロキ）

E-mail: shiwaku.npat[@]mri.tmd.ac.jp

※E-mail は上記アドレス[@]の部分を@に変えてください。

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp