

Autoantibody-mediated Psychiatric Diseases and the Mechanisms of Autoantibody Production

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-03-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 五島, 直樹, 山口, 圭, 福田, 枝里子 メールアドレス: 所属:
URL	https://mu.repo.nii.ac.jp/records/404

自己抗体が関与する精神疾患と自己抗体産生機序

Autoantibody-mediated Psychiatric Diseases and the Mechanisms of Autoantibody Production

五 島 直 樹^{*}
GOSHIMA, Naoki

山 口 圭[†]
YAMAGUCHI, Kei

福 田 枝里子[‡]
FUKUDA, Eriko

要旨

本来、自己の抗原に対して応答しない（免疫学的寛容）という原則に基づき、免疫システムは成り立っている。しかしこの免疫学的寛容が破綻をきたし、自己の抗原に反応してしまうことで、自己抗体がつくられてしまう結果、さまざまな組織障害や代謝機能異常を引き起こされてしまう。これが自己免疫疾患と呼ばれるもので、代表的な疾患としてはリウマチなどがあるが、近年、精神疾患の原因として、中枢神経系のシナプス部に多く発現しているグルタミン酸受容体に対する自己抗体が、直接病態に関わっていることが明らかになってきた¹⁾。

このような自己抗体の産生機序に関しては、未だ不明な点も多いが、自己免疫反応の発現が微生物やウイルス感染によって誘引されるという機序や、免疫学的寛容に関わる分子が遺伝・環境因子により異常を来すという機序などが考えられている。

本稿では自己抗体が関与する精神疾患に着目し、統合失調症様の精神症状を呈する抗NMDA 受容体脳炎と、現在考えられている自己抗体産生機序について概説する。

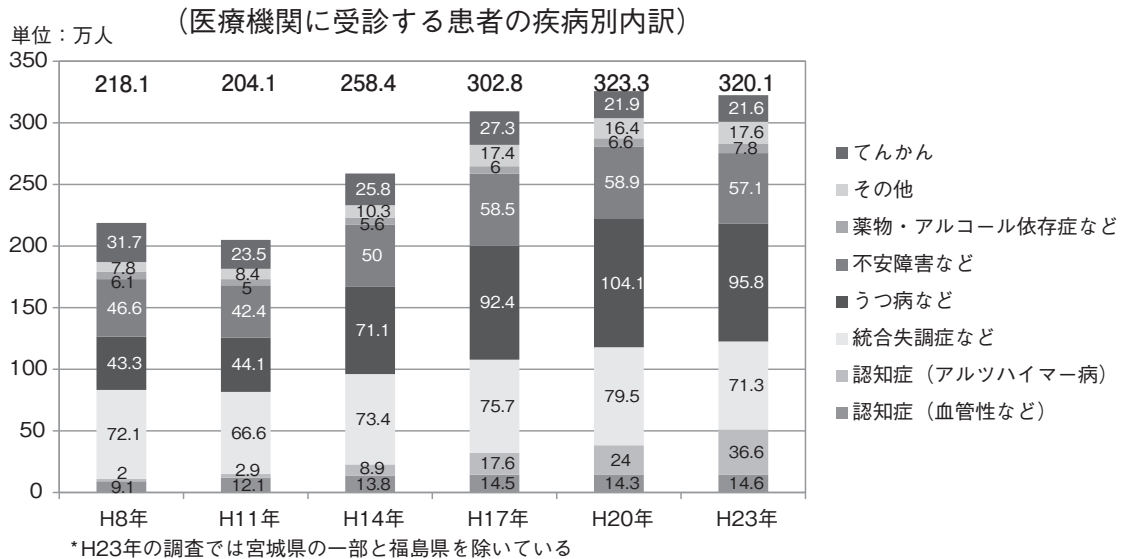
1 精神疾患とは

精神疾患とは、脳の機能的な障害や器質的な問題によって生じる疾患の総称であり、「日常生活を送ることを困難にする何らかの状態（病気）」を指し、人間関係や仕事に影響を

^{*}人間科学科研究所客員研究員／産業技術総合研究所創薬分子プロファイリングセンター研究チーム長／本学客員教授

[†]産業技術総合研究所創薬分子プロファイリングセンター研究スタッフ

[‡]産業技術総合研究所創薬分子プロファイリングセンター研究員

図1 精神疾患の患者数²⁾

及ぼしたり、病気でなければ手にできる目標への到達を阻んだりする。具体的には、感情やモチベーションに深刻な影響を及ぼす「不安障害」や「気分障害」のほか、妄想や幻覚などが知覚・感覚に影響を与える統合失調症のような「精神障害」など、さまざまなものがあり、生涯を通じて5人に1人がかかるといわれている。

精神疾患により医療機関にかかっている患者数は、厚生労働省の発表によると（図1）、近年大幅に増加しており、平成23年は微減したものの320万人と依然300万人を超えている。内訳としては、多いものから、うつ病、統合失調症、不安障害、認知症などとなっており、近年においては、うつ病や認知症などの著しい増加がみられる。

2・1 精神疾患と自己抗体

精神疾患の原因としては、遺伝子の変異や、遺伝子のオン・オフを決めるエピジェネティックな目印の異常でおきる遺伝子要因と、心理的、社会的ストレスや、神経発達の障害などの環境要因が複雑に関与して発症すると考えられているが、最近になって、中枢神経内の免疫システムの異常によって、精神疾患が発症することを示すデータが報告されている。

この免疫システムは、生体内に侵入した微生物やウイルスを自分とは異なる分子（非自己）として認識して排除する、自己を守るために備わっている生体防御反応のことである。これは通常であれば微生物やウイルスに対してだけ反応し、自分の組織には反応しない（免疫学的寛容）。しかし免疫システムが正常に機能なくなると、自己と非自己の区別がつかなくなり、自己の組織を異物と認識して、自分自身の細胞やタンパク質などを異物（抗原）とみなして、反応する抗体（自己抗体）をつくり、自分のからだの一部を攻撃、排除しようとし、さまざまな疾患がおきてしまうのである。

こうした免疫システムの異常により自己抗体ができてしまったためにおこる疾患として、リウマチなどの自己免疫疾患があるが、最近のめざましい免疫学の研究から自己抗体

が、精神症状を有する疾患の原因になりうるということが明らかになってきた。その自己抗体とは、中枢神経系のシナプス部に多く発現している、記憶や学習に深く関わっているグルタミン酸受容体に反応するものである¹⁾。この自己抗体は、中枢神経内に高濃度に存在することで脳にさまざまな病理学的影響を及ぼし、またユニークかつ多様なメカニズムでグルタミン酸受容体とシグナル伝達に作用し、神経伝達に干渉して脳に障害を引き起こす。これまでに2つの主なグルタミン酸受容体抗体のファミリーが、神経および自己免疫疾患患者において発見されており、抗 AMPA-GLuR3 抗体、抗 NMDA-NR1 抗体、抗 NMDA-NR2 抗体などイオンチャンネル型のグルタミン酸受容体に直接作用する抗体、そして抗 mGluR1 抗体、抗 mGluR5 抗体など代謝型のグルタミン酸受容体に直接作用する抗体などが中枢神経系に有害な影響を及ぼすことが明らかになっている。

2・2 抗 NMDA 受容体脳炎

今回はこの中から脳疾患領域において近年最大の発見のひとつといえる抗 NMDA 抗体が直接関与する脳炎を取り上げる。この発見は 2008 年 Lancet Neurology 誌にペンシルバニア大学の Dalmau 教授らによって報告された³⁾。この論文の 100 例の臨床データ（表 1）によると 100 例中 91 例は女性、発症年齢は 5～76 歳で、若年女性に多く発症し、小児や高齢者また男性でも発症することが示された。腫瘍合併率は当初の発表では、ほぼ 100%と考えられていたが、98 例中 58 例（59%）であった。女性の腫瘍合併率は 62%で、そのほとんどが卵巣奇形腫（卵巣にある卵子の元になる細胞が腫瘍となり、増殖したもので良性腫瘍）であった。一方、男性の腫瘍合併率は 9 例中 2 例（22%）と低く、30 歳男

表 1 抗 NMDA 受容体脳炎 100 例の特徴³⁾

1. 若年女性に好発する.	(女性 91 例, 男性 9 例, 5～76 歳, 中央値 23 歳)
2. 非特異的前駆症状に引き続き, 急速進行性に統合失調様症状が出現する.	(84%)
3. しばしば, 痙攣発作を契機に緊張病性昏迷類似の状態に陥る.	(76%)
4. しばしば, 中枢性低換気となる.	(66%)
5. 意識障害がありながら多彩な異常運動が持続する.	(86%)
6. 多彩な自律神経症状も随伴する.	(69%)
7. MRI 上, 22%に側頭葉内側病変を認めるが, 一般に軽微な変化に過ぎない.	
8. 脳波上, 92%に異常.	
9. 卵巣奇形腫が高率に合併する.	(腫瘍合併率: 100% → 59%, 女性 62%, 男性 22%)
10. 緩徐に回復し, 社会復帰可能になる.	(完全・ほぼ回復: 75%, 高度後遺症: 15%, 死亡: 7%)
11. 腫瘍切除と免疫療法の併用が有効である. ただし, 腫瘍未切除でも改善しえる	
12. 再発例もあり.	(15%)

性は睾丸奇形腫を、76 歳男性は小細胞肺癌を合併していた。脳炎再発率は 15%で、2 回脳炎を再発した症例では、いずれの再発時にも卵巣奇形腫が出現していた。

臨床的特徴

臨床的特徴として北里大学の飯塚准教授らは自験例を挙げ、前駆期、精神病期、無反応期、不随意運動期および緩徐回復期に分けて捉えることができることを報告した⁴⁾。

まず前駆期としては発熱、頭痛、倦怠感などの非特異的感冒症状が精神症状に先行して

出現することが多く、4例では症状出現後平均5日目に精神症状が出現した。

そして精神病期の初期には無気力、無感動、抑鬱、不安、孤独などさまざまな感情障害が出現する。また携帯電話の使い方がわからなくなるなど、日常の単純な行為もできなくなる。そのため精神科を受診し、ストレス反応やうつ病と診断されることも少なくない。しかしその後、興奮、幻覚、妄想などいわゆる統合失調症様症状が急速に出現することがこの脳炎の特徴である。このことは統合失調症と共通した病態が関与しているためと考えられている⁵⁾。統合失調症の精神症状は、NMDA グルタミン酸受容体機能低下説で説明されており、この受容体機能が抗 NMDA 抗体により抑制されることで、グルタミン酸作動性ニューロンやドーパミン作動性ニューロンの脱抑制状態が惹起されるのではないかと推測されている。4例中3例は精神症状極期に痙攣発作が出現し、精神症状出現後3～11日で無反応期に移行した。

この無反応期には緊張病性昏睡類似の無反応状態を呈する。自発開眼はしているが、自発運動や発語はほとんどなく、外的刺激に対する反応もほぼ欠如している。自発呼吸も徐々に減弱し、低喚起状態に陥る。また無反応期に入ると、意図せず口をもぐもぐさせる口部ジスキネシアや手指のアテトーゼ様運動が出現する。これらの不随意運動は数週～1年間持続し、頻脈、徐脈、発汗過多、唾液分泌亢進など多彩な自律神経症状を随伴した。このような奇異な不随意運動が、高度な意識障害が遷延するにもかかわらず持続することもこの疾患の特徴である。この運動の発症機序は不明ではあるが、抗 NMDA 抗体により NMDA 受容体機能が障害され、巧妙に制御されている運動回路が制御逸脱状態になるのではないかと推察されている⁵⁾。

最後に不随意運動が落ち着き始めると意識も緩徐に回復する。意識障害が遷延した2例では、経過中、前頭側頭葉が委縮したが、5～7年後には回復していた。長期昏睡状態にありながらも緩徐に回復しえるのが特徴であり、神経細胞消失が主体ではなく、シナプスの可逆的な障害が主な病態であると推測されている。しかし、重篤でかつ遷延性の経過をたどるため、必ずしも予後が良好ではない。完全回復あるいはほぼ回復は75%に過ぎず、7%は死亡している³⁾。

病態

この脳炎の病態については、以下のことが明らかになっている⁵⁾。

- ① 抗 NMDA 抗体は卵巣奇形腫を有する脳炎患者に検出される
- ② 抗 NMDA 抗体は卵巣奇形腫が確認できない症例でもこの脳炎特有の臨床像を有する脳炎患者には検出される
- ③ 抗 NMDA 抗体は古典的な傍腫瘍性辺縁系脳炎患者には検出されない
- ④ 抗体価は神経症状の改善とともに減少する
- ⑤ 海馬神経細胞に免疫グロブリン G が沈着しているが、T 細胞浸潤はまれである
- ⑥ 卵巣奇形腫の神経組織も患者抗体によって標識される
- ⑦ 抗 NMDA 抗体は細胞膜表面抗原を認識している
- ⑧ 抗 NMDA 抗体は髄内産生されていることからこの脳炎は液性免疫主体の病態と考えられている

これらのことからわかりやすく説明すると、この脳炎患者は自分自身が卵巣奇形腫また

は他の神経組織細胞を非自己として認識し、排除するために、これら神経組織細胞膜上に発現している抗原に対する自己抗体を産生する。そしてこの自己抗体が中枢神経内にも侵入してしまい、共通の抗原を有する海馬や前脳の神経細胞の NMDA 受容体に結合し、受容体機能を障害していると推測することができる。

治療戦略

この脳炎は、抗 NMDA 抗体が病態に直接的に関与することが明らかであるため、この抗体を取り除く血漿交換療法と抗体産生の直接的原因である腫瘍の摘出で、多くの患者がすみやかに症状改善することが明らかになっている⁷⁾。

また 2011 年に前述の Dalmau 教授らから、この脳炎に対する詳細な治療戦略が提唱された⁸⁾。その内容によるとこの脳炎を疑った症例には、まず抗 NMDA 抗体を測定し、陽性例では腫瘍を検索する。画像上卵巣奇形腫が疑われた症例には積極的に腫瘍を切除する。そして腫瘍の有無に関係なく、免疫・炎症を強力に抑えるステロイドパルス療法、免疫を調節するための免疫グロブリン大量療法、あるいは血漿交換療法などの第一選択免疫療法を開始する。第一選択免疫療法の無効例では免疫抑制剤であるシクロフォスファミドの大量静注療法と抗体を産生する B 細胞を無効化するリツキシマブの単独あるいは両者併用の第二選択免疫療法を早期に投与する。第二選択免疫療法に反応した症例では、免疫抑制剤であるミコフェノール酸モフェチルあるいは免疫抑制剤であるアザチオプリンを 1 年投与するが、無反応例では、免疫抑制剤であるメトトレキサートの経口あるいは静脈投与をおこなうことなどが示された。

2013 年に報告された長期予後調査結果⁹⁾では、患者の 81% は 24 ヶ月後の機能予後良好と報告されたが、回復するまでに非常に時間がかかることが示された。死亡率は 4～7%、第一選択免疫療法は約半数にしか奏功しないこと、第二選択免疫療法を受けた患者群の方が、受けなかった方より予後が良いことが示された。全体としての長期予後は良好ではあるが、いずれの治療にも反応しない症例が約 10～20% 存在するのは事実であり、これらの難治例をどう治療するかが今後の課題である。

抗 NMDA 受容体脳炎の体験談

この抗 NMDA 受容体脳炎という病気が提唱されたことで、原因が解明され、治療法が確立できた結果、これまで精神症状から統合失調症などの精神病と診断され、不幸な経過をたどっていた多くの患者が救われるようになったことは、大いに喜ばしいことである。昔は悪魔憑きとされた人が、実はこの脳炎を患っていた可能性が指摘されており、映画「エクソシスト」の原作モデルになった少年の臨床像は、まさにそのものと思われる。昔は祈祷師が祈った病気が、現在では神経内科医が自己抗体と腫瘍の有無を診断し、集中治療する病気となったのである。

2014 年には、ニューヨーク・ポスト紙の新聞記者であったスザンナ・キャハランが、実際にこの脳炎にかかり、幻覚・妄想状態となるが、ついには回復するまで描いたノンフィクション「脳に棲む魔物」を発表し、ベストセラーになった。これは著者が回復後に、正気を失っていた当時の自身を追うルポルタージュであると同時に精神疾患と神経疾患の境界を問うドキュメントになっている。著者が罹患した 2009 年には、まだこの脳炎につい

て広く知られるには至っていなかったため、当時の神経内科医も精神科医もてんかん・双極性障害・統合失調症・ウイルス性脳炎などを疑ったが、検査結果はすべて陰性で、確定診断できなかった。しかし最後の最後に抗 NMDA 抗体検査をおこない陽性結果が出たことで確定診断に至り、大量免疫グロブリン療法、血漿交換療法、そしてステロイド療法により、ゆっくり快方に向かい、ついには復職できたことが描かれている。病気の原因を解明することで、治療法が開発され、医療が変わるという本当の医学の進歩を感じ取れる内容になっている。ちなみに本作はアメリカ合衆国の人気若手女優クロエ・グロース・モレッツ主演で映画化されることが決定しているため、さらにこの脳炎を啓蒙することに繋がり、一人でも多くの患者が救われることと思われる。

3・1 免疫学的寛容

ここまで免疫システムの異常から自己抗体が産生され、それが脳にまで侵入し、精神疾患まで発症させてしまうことを概説してきたが、本来免疫システムは自己の抗原に対して応答しない（抗体はつくられない）という原則がある。この免疫学的寛容は中枢性、末梢性に分けられ、前者は自己反応性 T 細胞（自己抗原と反応し B 細胞による抗体産生の司令を出す）や B 細胞がつくりだされる 1 次リンパ組織（胸腺・骨髄）で、自己抗原と強く反応する T 細胞受容体を発現する胸腺細胞は負の選択を受けてアポトーシス（細胞死）を誘導する。後者は末梢で自己反応性 T 細胞・B 細胞が抗原刺激によっても反応しないアナジーの状態あるいは非寛容無応答状態になる。また制御性 T 細胞による T 細胞活性化の抑制などもおこなわれる。これがなぜ異常をきたし、自己抗体が産生されてしまうのか、その原因についてさまざまな要因が考えられているが、その全容はいまだ明らかになっていない。今後この自己抗体産生機序が解明されれば、自己抗体が原因の病気に対する根本的治療が期待できる。以下に現在想定されている自己抗体産生機序について概説する。

3・2 微生物やウイルス感染による自己抗体産生機序

隔絶抗原の露出

隔絶抗原とは、免疫担当細胞の接触を受けることなく発生してきた臓器の自己抗原である。免疫システムの働きが完成するのは生後まもなくである。この時期にもし体内にその抗原が存在しなかったり、隔離されていたりすれば、発展途上の免疫システムによって自己と認識されず、免疫学的寛容が成立しなくなる。例としては眼の水晶体や精子があげられる。このような臓器が微生物やウイルス感染をきっかけに障害をうけ、リンパ球がそこに到達できるようになる、あるいはその抗原が漏れ出してリンパ組織に達すると、体はその抗原に対して抗体を産生する。水晶体起因性ブドウ膜炎や男性不妊症などがこのようなかたちで発症するとされている。

分子相同性に対する反応

自己抗原と交差反応する微生物やウイルスの侵入により、自己抗体が産生される機序が考えられている。具体的には、自己組織の抗原物質と微生物の抗原物質との間で共通する

構造がある場合、微生物の侵入により産生された抗体が、自己抗体として自己の組織に反応してしまうことがある。また微生物の抗原が自己抗原に近似している場合、微生物抗原に反応しているうちにB細胞の免疫グロブリン可変遺伝子に少しずつ変異が生じ、その結果、自己抗原に完全に対応する抗体がつくられてしまうこともある。

このことを最もよく説明できる病態としてギラン・バレー症候群（GBS）が知られている¹⁰⁾。GBSではシアル酸を有する酸性糖脂質で、神経細胞膜に豊富に存在しているガングリオシドに対する自己抗体がみられる。このガングリオシドのうち、四肢末梢神経のRanvier絞輪部に発現しているGM1に対する抗ガングリオシド抗体の産生に、分子相同性機序が考えられている。GBSの約2/3は発症前3週間以内に上気道感染、下痢など何らかの感染症状がみられる。特定できた感染微生物のなかで最も頻度が高いものは*C. Jejuni*であり、この菌体表面上のリポオリゴ糖がGM1の末端の糖鎖と共通する構造を有している。すなわちGBSの発症機序として*C. Jejuni*などの感染に引き続く分子相同性機序により産生された抗ガングリオシド抗体が、神経伝導に関与するイオンチャンネルを傷害し、GBSに特徴的な伝導ブロックをきたし、構造的には軸索膜を傷害する。

他の例として、1型糖尿病の発症に関係する自己抗原であるグルタミン酸脱水酵素とコクサッキーウイルス、混合性結合組織病の自己抗原であるRNPや自己免疫性角膜炎の原因抗原と単純ヘルペスウイルス、強皮症の自己抗原であるトポイソメラーゼIとレトロウイルスタンパク質などがある。

自己反応性T細胞・B細胞の活性化

自己反応性T細胞やB細胞は、アナジーの状態あるいは非寛容無応答状態にあるときに、微生物やウイルス感染に伴うサイトカインによる刺激を受けると、活性化され自己抗体をつくるようになる。

免疫システムは微生物やウイルスに感染すると、抗体による作用の前に好中球やマクロファージなどによる初期の生体防御反応をおこなう。このときに微生物やウイルス由来の構成成分や核酸などに応答して、炎症性のサイトカインの産生が誘導され、自己反応性T細胞の活性化に必要なCD80などの副刺激分子の発現を促すのである。

また黄色ブドウ球菌、A群溶血性レンサ球菌、偽結核菌などの病原性細菌へ感染した場合、これら細菌は、スーパー抗原と呼ばれる病原性の毒素を産生する¹¹⁾。これがさまざまなT細胞を非特異的に活性化してしまい、多量のサイトカインを放出することで、自己反応性T細胞やB細胞を活性化させてしまうのである。

3・3 その他の自己抗体産生機序

負の選択を実行するアポトーシスの異常が考えられている。アポトーシス誘導因子Bimのノックアウトマウスの解析では、胸腺における負の選択に必須であることが示され、このマウスには自己抗体の産生をはじめとした自己免疫疾患症状を呈した¹²⁾。

制御性T細胞の質的異常や数の異常が関節リウマチをはじめとしたさまざまな自己免疫疾患で報告されている。多発性硬化症のモデルマウスにおいて、疾患特異的自己抗体がこの制御性T細胞の移入により抑制されることから、自己抗体産生においても制御性T細胞

の異常が関与していることがわかる。

終わりに

自己抗体の産生は主に免疫学的寛容の破綻によって生じていることが判明してきており、その原因は、遺伝・環境因子による免疫学的寛容に関わる分子の異常と、微生物やウイルス感染の結果、①組織障害が起こり、自己の隔絶抗原の露出、②炎症性サイトカインやスーパー抗原による自己反応性T細胞・B細胞の活性化、③分子相同性が連動しておきるためだと思われる。

このような免疫学的寛容の破綻は誰にでも起きる可能性があるが、自己免疫疾患へ進展してしまう人とそうでない人がいる。この個人差は何が関係しているのだろうか。その答えになりそうなのが、微生物の減少によって難病がもたらされているという説を検証した科学ジャーナリスのモイセズ・ベラスケス＝マノフによる「寄生虫なき病」に書かれていた。現在自己免疫疾患は、感染症の減少に比例して増加している一方で、昔ながらの暮らしをしている農村部では、増加傾向にない。理由として都市部では微生物病原説に基づいた殺菌・消毒などの技術により、感染症はめざましく減ったが、有用な微生物まで撲滅してしまったからではないかということである。これは免疫システムが腸内フローラを構成する微生物をはじめ、人類と共に生きてきた微生物やウイルスと強い協力関係を結んでいるからである。そうでなければ、免疫によってすぐに退治されてしまう。そのため幼少期に微生物やウイルスに暴露することが大事であり、ここで適切な刺激を受けないと、過敏な免疫システムが出来上がってしまうのである。これはさまざまな分野でも定説となっている幼少期に刺激をたくさん受けてシステムが訓練されないと、システムそのものが上手く発達せず、大人になったときには手遅れになってしまうことのひとつであると言える。

このような免疫システムの個人差を顕著に反映している例として、最近話題になっている子宮頸がんワクチンの問題があげはまらと思われる。この子宮頸がんワクチンは人為的に子宮頸がんの原因であるヒトパピローマウイルスを免疫増強剤としてアルミニウムと混ぜて摂取させることで免疫システムにより抗体をつくらせる。日本では2009年12月より2013年3月末までに、330万人弱の女性が任意接種を受け、880件近くの重篤な副作用被害が報告されている。重篤な副作用が認められた方は、おそらく免疫システムが過剰に反応してしまい、免疫学的寛容が破綻してしまった可能性がある。実際に副作用によって明確な自己免疫疾患を発症してしまっている方がいることが、このことの裏付けになると思われる。そのためこのような免疫システムの破綻に対する治療法の開発と同時に、事前に免疫の応答性を診断できる方法の開発の必要性も感じられる。

免疫システムの異常により産生される自己抗体が、精神疾患の原因になることまで明らかになってきたことから今後、未だ原因不明の疾患に対しても自己抗体の関与が明らかになっていくことと思われる。それと同時にさらに自己抗体の産生機序に関する研究が進み、治療法の開発や予防診断方法の開発につながることが期待される。

参考文献

- 1) Levite, O. (2014) J. Neural Transm, Aug; 121(8), 1029-75
- 2) 厚生労働省「精神疾患のデータ」厚生労働省 Homepage (<http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>)
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. (2008) Lancet Neurol, 7, 1091-1098
- 4) Iizuka T, Sakai F, Ide T et al. (2008) Neurology, 70, 504-511
- 5) 飯塚高浩、坂井文彦（2008）Brain Nerve, 60, 1047-1060
- 6) 飯塚高浩（2009）臨床神経、49, 774-778
- 7) 田中恵子（2010）臨床神経、50, 813-815
- 8) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. (2011) Lancet Neurol, 10, 63-74
- 9) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. (2013) Lancet Neurol, 12, 157-165
- 10) 岩本直樹、川上純（2014）日内会誌、103, 1564-1569
- 11) 内山竹彦（2001）化学と生物、Vol.39, No.7, 434-439
- 12) Bouillet P, et al. (2002) Nature, 415 (6874), 922-926