

30-1 精神疾患の NVS (negative valence system) に対する治療法の開発

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター

中込和幸

総括研究報告書

1. 研究目的

米国 NIMH で進められている Research Domain Criteria (RDoC) の研究フレームをもとに、5つの機能ドメインのうち、Negative Valence Systems (NVS: 不快の感情価: 恐怖、不安、喪失感など) に焦点を絞り、統合失調症、気分障害、不安障害患者を対象に臨床評価 (臨床症状、動機づけ、社会機能、QOL)、脳画像 (NIRS、MRI)、生体サンプル (血液、髄液) 情報を採取し、NVS の臨床評価系を確立し、関連するバイオマーカーを探索する。候補バイオマーカーを抽出後、動物モデルを用いて得られた創薬候補化合物の臨床応用可能性を探索する。

2. 研究組織

主任研究者

中込和幸 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者

功刀 浩 国立精神・神経医療研究センター

山田光彦 国立精神・神経医療研究センター

住吉太幹 国立精神・神経医療研究センター

野田隆政 国立精神・神経医療研究センター

3. 研究成果

a. 情動神経回路の中で、眼窩面前頭前皮質 (OFC) から扁桃体外側基底核 (BLA) に投射する神経回路に注目し、マウスのオプトジェネティクスおよびケモジェネティクスを利用した解析を進めている。ストレスによりマウスの OFC-BLA 回路においてカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体のポストシナプスへの動員が引き起こされ、これがストレスによる行動変化の一因となることを明らかにした。また、NVS と関連する心理的ストレスに特化した慢性社会的敗北ストレス

マウスモデルを確立した。さらに、健常人や精神疾患患者の脳脊髄液や血漿を用い世界で初めてリゾフォスファチジン酸を定量し、新規バイオマーカーとしての臨床応用可能性を探索した。

b. NVS と関連する候補分子としてストレス応答で重要な役割を果たす CRH について検討したところ、慢性統合失調症患者のうち陰性症状が強い患者では CRH が低下していることを見出した。さらに、抗うつ薬を服薬しているうつ病患者において CRH は健常者よりむしろ低下しており、セロトニン代謝産物と正の相関を示した。すなわち、抗うつ薬によるセロトニンのダウンレギュレーション効果と比例して CRH が低下している可能性が考えられる。

以前に本研究班において過去の文献を精査し、CSF 中のモノアミン代謝産物に関するメタアナリシスを行い、未投薬大うつ病患者の CSF においてドパミン代謝産物である HVA の低下があることを報告したが、その後、CSF 中のモノアミン代謝産物との関連をみた結果、HVA は意欲、性功能などとの関連が強いことがわかった。

さらに、CSF 中の炎症関連分子に関する検討を行い、IFN- β が疾患横断的に高いことを見出した。

c. 経頭蓋直流刺激 (tDCS) の治療法としての可能性に関する検証を目的として、統合失調症患者の認知機能改善効果を、これまで報告されてきた研究データのメタ解析に基づき検証した。その結果、ワーキングメモリーにおいて有意な効果が示され (SMD = 0.49, 95%信頼区間 = 0.16-0.83)、重大な効果の不均一性は見られなかった ($p = 0.10$, $I^2 = 39\%$)。一方、言語学習記憶、処理速度、注意と警戒、視覚学習、推論と問題解決への効果については、有意には到らなかった。

d. 髄液採取 (CSF) ・神経画像検査 (MRI、NIRS) ・臨床評価を組み合わせたサンプル数が 163 例に達した。うち、CSF が採取できた者は 96 例、MRI が 152 例、NIRS が 161 例であった。また、診断別には大うつ病性障害 69 例、双極性

障害、統合失調症がそれぞれ 33 名、その他 28 例である。NVS に関連する臨床評価を用いて因子分析を行い、3 因子が抽出された（F1：不安・抑うつ F2：衝動性、F3：内発的動機づけ）。F1、F2 は社会適応度、自閉症傾向、QOL、遂行機能、F3 は社会適応度とそれぞれ有意な相関が認められた。また、CSF 中のサイトカインとの関係については、F3 と TNF superfamily との間に有意な負の相関が認められ、内発的動機づけが慢性炎症から生じる免疫反応と関連する可能性が示唆された。さらに、NIRS データとの関連については、F1 と VLPFC の CH19 の重心値との間に有意な負の相関が認められた。すなわち、抑うつ・不安が強いほど、NIRS 反応のピークが早まるということです。

Negative Valence Systems の臨床指標と認知機能、社会機能、QOL との関連性について

国立精神・神経医療研究センター

中込 和幸

緒言

米国 NIMH で進められている NIMH Research Domain Criteria (RDoC) の研究フレームをもとに、5 つの機能ドメインのうち、Negative Valence Systems (NVS、不快の感情価: 恐怖、不安、喪失感など) に焦点を絞り、統合失調症、気分障害患者を対象に臨床評価(症状、社会認知、社会機能・適応度)、脳画像 (NIRS、MRI)、生体サンプル(血液、髄液) 情報を採取し、機能ドメインに関連するバイオマーカーを探索し、新規治療法の開発につなげることを目的とする。

当分担研究課題では、NVS と認知機能、社会機能・適応度、QOL との関連を検証することを目的とする。NVS の評価に用いる尺度について、気分症状、不安症状、衝動性、動機づけに関して、疾患横断的に使用可能なものを選択し、神経認知、社会認知、QOL、社会機能・適応度の評価尺度、血液、髄液、脳画像等の生物学的指標と合わせて前向きにデータの採集を行った 2019 年 12 月末までに収集された 163 名のデータを用いて中間解析を行った。

方法

NVS の評価に用いた尺度は下記のとおりである。

- a) 気分症状: MADRS
 - b) 不安症状: STAI-S、STAI-T
 - c) 衝動性: BIS (Barratt Impulsiveness Scale) 11 (運動的衝動傾向、非計画的衝動傾向)
 - d) 動機づけ: GCOS (自律志向性、コントロール志向性、動機づけ喪失志向性)
 - e) レジリエンス: RS (Resilience Scale)
- その他の尺度は下記のとおりである。
- f) 神経認知: BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)、WCST (Wisconsin Card Sorting Test)、
 - g) 社会認知: SCSQ (Social Cognition Screening Questionnaire)、AQ (Autism Spectrum Quotient)
 - h) QOL: SF-12

i) 社会機能・適応度: UPSA-B (UCSD

Performance-based Skills Assessment-Brief)、SASS (Social Adaptation Self-evaluation Scale)-J (自記式社会適応度評価尺度)

対象は 163 名の精神疾患患者(大うつ病 69 名、双極性障害 33 名、統合失調症 33 名、その他 28 名)が参加し、そのうち 96 名から髄液データが採取された(MRI: 152 名、NIRS: 161 名)。

結果

気分症状、不安症状、衝動性、動機づけ、レジリエンスに関する臨床指標を用いて主成分分析を行ったところ、3 因子 (F1: 不安・抑うつ; MADRS、STAI-T、RS、F2: 衝動性; BIS11 運動的衝動傾向、非計画的衝動傾向、F3: 内発的動機づけ; GCOS_自律志向性) が抽出された。その他の臨床指標との関連性を検討したところ、F1 は社会適応度 (SASS-J)、QOL (SF-12)、社会認知 (AQ、SCSQ メタ認知)、F2 は社会適応度 (SASS-J)、社会認知 (AQ)、神経認知 (WCST カテゴリー数)、F3 は社会適応度 (SASS-J) との関連性が見出された。

髄液中のサイトカインとの関連性については、F2 は髄液中 IL-11 濃度と負の相関 ($R=-0.30$, $P=0.0065$, $n=79$)、F3 は TNF ファミリー (TNF-R1: $R=-0.40$, $P=0.0003$, $n=79$; TNF-R2: $R=-0.40$, $P=0.0003$, $n=79$; TWEAK/TNFSF12: $R=-0.33$, $P=0.0029$, $n=79$; APRIL/TNFSF13: $R=-0.31$, $P=0.0055$, $n=79$; BAFF/TNFSF13B: $R=-0.30$, $P=0.0084$, $n=79$) と負の相関を示した。

考察

NVS に関連する臨床評価指標の主成分分析の結果、3 因子が抽出され、不安・抑うつ、衝動性、内発的動機づけ、を表すものと考えられた。また、不安・抑うつは情動的側面を反映し、先行研究と一致して QOL と関連が強いことが示唆された。さらに衝動性と社会認知 (AQ)、遂行機能 (WCST) と関連があることは ASD (Autism Spectrum Disorder) に見られる衝動性抑制の困難さ、前頭葉機能の障害による情動抑制機能の低下を反映したものと捉えられる。内発的動機づけが社会適応度

(SASS)と関連が認められたことは、内発的動機づけが社会適応のために重要な要因であることを示しており、各指標の構成概念妥当性は一定程度満たされていると思われる。

また、内発的動機づけが慢性炎症によって生じる免疫反応と関連する可能性が示唆された。今後は、これまでに得られた健常者サンプルにおいて、同サイトカイン濃度を計測し、患者群との比較を行い、動機づけの病態との関連を更に検証を進める。

結論

163名のデータを用いてNVSに関連する臨床指標として、不安・抑うつ、衝動性、内発的動機づけの3要素を抽出した。それぞれ、社会機能やQOLとの関連性において先行研究と矛盾しない結果が得られ、一定の妥当性を持つことが明らかにされた。内発的動機づけと免疫反応との関連が示唆された。

参考文献

1) Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., et al.: Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry, 167(7); 748–751, 2010.

研究成果の刊行に関する一覧表

所属施設 国立精神・神経医療研究センター

氏 名 中込 和幸

論 文 題 名	雑誌名・書 名	巻・号	年 月
Validation of the MUSIC Model of Motivation Inventory for use with cognitive training for schizophrenia spectrum disorders: A multinational study.	Schizophr Res.	206	2019 Apr

Negative valence に関する脳内分子動態の解明と治療法開発

【氏 名】 功刀浩

【所属施設】 国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第3部

緒言

本研究は、脳の病態を反映する脳脊髄液を多数収集し、バイオマーカーを開発することを目的とする。精神疾患の脳脊髄液を多数収集した研究施設は我が国には殆どなく、世界的にみても貴重である。タンパク、代謝産物などについて最先端の手法を用いて解析し、分子動態を明らかにするとともにバイオマーカーを指標とした新たな治療法開発を行うことを最終目標とする。特に、統合失調症や気分障害における不安、抑うつなどの negative valence と関連する脳内マーカーを起点として、新しい治療法の開発を行う。これまでにうつ病の注目される分子として脳脊髄液中のフィブリノーゲンの高値やエタノールアミンの低値、Neural cell adhesion molecule (NCAM)の低値について報告し、治療薬開発のための前臨床的検討を行っている。

方法

大うつ病患者、統合失調症患者、双極性障害患者、健常者を対象に脳脊髄液、血液、生理学的指標などを実施し、バイオマーカー探索した。今年度は negative valence との関連が深い候補分子として CRH、モノアミン代謝産物、炎症性サイトカインなどに注目して検討した。モノアミン代謝産物に関する過去の文献のメタアナリシスも行った。

結果と考察

①今年度中に脳脊髄液 109 検体を収集した（統合失調症 19、大うつ病性障害 13、双極性障害 29、健常者 22、その他 26）。これは今後、精神疾患の

病態解明を行う上で貴重な試料となる。

② 不安、抑うつなどの negative valence と関連する候補分子としてストレス応答で重要な役割を果たす視床下部—下垂体—副腎系の司令となる CRH について検討したところ、慢性統合失調症患者のうち陰性症状が強い患者では CRH が低下していることを見出した(Ishiwata et al, 2020)。CRH の低下は統合失調症の欠陥状態の 1 つの要因として働いている可能性が示唆された。さらに、抗うつ薬を服薬しているうつ病患者において CRH は健常者よりむしろ低下しており、セロトニン代謝産物と正の相関を示した。すなわち、抗うつ薬によるセロトニンのダウンレギュレーション効果と比例して CRH が低下している可能性が考えられる。

③以前に本研究班において過去の文献を精査し、CSF 中のモノアミン代謝産物に関するメタアナリシスを行い、未投薬患者の CSF においてドパミン代謝産物である HVA の低下があるが、セロトニン代謝産物 5-HIAA やノルアドレナリン代謝産物 MHPG は健常者と比較して有意差がないことを報告したが(Ogawa et al, 2018)、ほぼ同時期にデンマークの研究者によって、HVA に関するエビデンスが乏しいという結果が報告された(Pech et al, 2018)。そこで、この Pech らの方法を詳細に検討したところ、研究データの選択に偏りがあることを見出し、われわれが再解析したところ、やはり、CSF 中の HVA は大うつ病性障害の一部で低下していることは間違いないと結論された(Ogawa et al, 2019)。その後、CSF 中のモノアミン代謝産物とうつ病症状との関連をみた結果、HVA は意欲、性機能などとの関連が強いことがわかった（論文準備中）。

④CSF 中の炎症関連分子に関する検討を行い、IFN- β が疾患横断的に高いことを見出した（論文準備中）

結論

本年度もこれまでに継続して CSF 検体収集が進んだ。CSF 中の CRH が統合失調症の陰性症状や、抗うつ薬と関連することを見出した。うつ病における HVA の低下や IFN- β の上昇をさらに確認した。

参考文献

- Ishiwata S et al: Lower Cerebrospinal Fluid CRH Concentration in Chronic Schizophrenia With Negative Symptoms. *J Psychiatr Res* 2020;127:13-19.
- Ogawa S et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder: A meta-analysis of historic evidence. *J Psychiatr Res*. 2018; 105: 137-146.
- Pech J et al. Poor evidence for putative abnormalities in cerebrospinal fluid neurotransmitters in patients with depression versus healthy non-psychiatric individuals: A systematic review and meta-analyses of 23 studies. *J Affect Disord*. 2018 Nov;240:6-16.
- Ogawa S, Kunugi H. Evidence for reduced homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid of patients with depression. *J Affect Disord*. 2019; 255: S0165-0327(18)33267-1.

研究成果の刊行に関する一覧表

所属施設 NCNP 疾病三部

氏 名 功刀 浩

論 文 題 名	雑誌名・書 名	巻・ 号	年 月
Lower cerebrospinal fluid CRH concentration in chronic schizophrenia with negative symptoms.	J Psychiatr Res	127	2020 Aug
Possible associations between plasma fibroblast growth factor 21 levels and cognition in bipolar disorder.	Neuropsychopharma col Rep	In press	2020 Apr.
Comparison of physiological and behavioral responses to chronic restraint stress between C57BL/6J and BALB/c mice.	BBRC	In press	2020 Feb
Altered ethanolamine plasmalogen and phosphatidylethanolamine levels in blood plasma of patients with bipolar disorder.	Psychiatry Clin Neurosci	74(3)	2020 Mar
Proinflammatory status-stratified blood transcriptome profiling of civilian women with PTSD.	Psychoneuroendocri nol	111	2020 Jan
Structural brain network correlated with the resilience to traumatic events in the healthy participants: An MRI study on healthy people in a stricken area of the Great East Japan Earthquake.	Psychol Trauma.	In press	2019 Oct
Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder.	Neuropsychiatr Dis Treat	15	2019 Aug
Altered polyunsaturated fatty acid levels in relation to proinflammatory cytokines, fatty acid desaturase genotype, and diet in bipolar disorder	Transl Psychiatry	9(1)	2019 Aug
Possible association between photic sneeze syndrome and migraine and psychological distress.	Neuropsychopharma col Rep	39(3)	2019 Sep

Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder	Heliyon	5(5)	2019 May
Reduced Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of Autotaxin in Major Depressive Disorder.	Int J Neuropsychopharmacol.	22(4)	2019 Apr
Evidence for reduced homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid of patients with depression	J Affect Disord	25	2019 Aug

分担研究報告書

(課題名) Negative Valence Systems にかかる
神経回路特性に基づく新規向精神薬の研究開発

(所属) 国立精神・神経医療研究センター精神
保健研究所精神薬理研究部

(氏名) 山田光彦

緒言

疾患横断的な機能ドメインの一つとして提
唱されている Negative Valence Systems (NVS)
及び関連する神経回路に焦点を絞り、非臨床
ステージにおける創薬研究を中心とした新規
治療法の研究開発を行う分担研究課題である。

方法

1. ストレスによる OFC-BLA 回路のシナプ
ス特性の変化についての検討

情動神経回路に注目し、マウスのオプトジ
ェネティクスおよびケモジェネティクスを利用
した解析を詳細に検討した。

2. 構成概念妥当性及び治療効果の予測妥当
性の十分な動物モデルの開発

心理的苦痛にのみ繰り返し曝露する社会的
敗北ストレス負荷モデル改変版を確率した。
さらに、NVS が関わるストレス関連精神疾患
において注目されている神経免疫相関に着
目し、サイトカイン、ケモカインについて探
索を進めた。

3. 新規バイオマーカーの探索

健常人や患者の脳脊髄液や血漿を対象に、
脂質メディエーターであるリゾフォスファチ

ジン酸を定量し、新規バイオマーカーとして
の臨床応用可能性を探索した。

4. 大うつ病の診断性能についてのシステマ
ティックレビューの手法を用いた検討

DEPRESSD Collaboration (マクギル大学)
に参画し Patient Health Questionnaire-9

(PHQ-9) の診断性能について、IPD データを
用いたシステマティックメタアナリシスの手
法により検討した。

結果と考察

1. ストレスによりマウスの眼窩前頭皮質-基
底外側核回路においてカルシウム透過性
AMPA 型グルタミン酸受容体のポストシナプ
スへの動員が引き起こされ、これがストレス
による行動変化の一因となることが明らかと
なった。本成果は、ストレスと関連する様々
な精神疾患の病態解明や新規治療法開発につ
ながるものである。NCNP 病院では、AMPA
受容体リガンドを用いた PET 研究が進んでい
るが、脳画像研究から得られた仮説を検証す
るためには、実験動物を利用したオプトジエ
ネティクス及びケモジェネティクスによる神
経回路研究が必須となる。臨床研究から得ら
れる知見を分子レベルで支える貴重な病態研
究モデルとなればと期待される。

2. 他個体の社会的敗北ストレス場面の目撃
を利用した新しいタイプのストレスモデルを
確立し、心理的ストレスの報酬系（人間では
意欲低下や喜びの喪失といった精神症状と関
連が深い）への強い影響を報告した（参考文
献 4）。このモデルは、ストレス負荷時に痛み
や外傷等を伴わない点で構成概念妥当性に優

れた心理的ストレスモデルとなる。本研究は、第6回アジア神経精神薬理学会において高く評価され、中武優子研究員が Late Breaking Abstract Award を受賞した。

3. マウスを用いた先行研究で不安との関連を報告していたリゾフォスファチジン酸について、うつ病患者の脳脊髄液及び血漿中濃度を世界で初めて定量解析した（参考文献2）。研究班では、慢性心理的ストレス動物モデルを確立し、血漿サンプルにおける炎症性バイオマーカーの変化を既に報告している。NCNPで収集された患者サンプルと共通するマーカーは中間表現形として NVS 研究に利用できる可能性が高いと考えられる。

4. 適格基準を満たした 58/72 報の論文を対象に、個別データ（対象症例数：17,357、大うつ病患者：2,312）が収集された。主要解析の結果（参考文献1）に加えて、複数の二次解析結果を公開することができた（参考文献3, 5, 6）。研究班では、NVS を評価するための診断尺度の開発を進めており、その中核症状として NVS が重要となる大うつ病についての診断尺度の性能評価は重要な知見となる。

結論

気分障害、不安障害等の NVS が関わる精神障害は、既存の向精神薬では十分な治療効果が得られず、既存薬と異なる作用機序と優位性を備えた新規治療薬の開発が望まれている。これら候補化合物の臨床開発可能性を検討するため、さらに詳細な検討を進め、非臨床レベルでの POC/POM を確立する必要がある。

参考文献（業績）

1. Levis B, et al. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ* 365: 11476, 2019.
2. Gotoh L, et al. Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder. *Heliyon* 5 (5): e01699, 2019.
3. Wu Y, et al. Equivalency of the diagnostic accuracy of the PHQ-8 and PHQ-9: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Psychol Med*, ePub, 2019.
4. Nakatake Y et al. The effects of emotional stress are not identical to those of physical stress in mouse model of social defeat stress. *Neurosci Res* ePub, 2019.
5. He C, et al. The Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) Algorithm for Screening to Detect Major Depression: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Psychother Psychosom* 89: 25–37, 2020.
6. McGrath S, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. *Stat Methods Med Res* ePub, 2020.

研究成果の刊行に関する一覧表

所属施設 精神薬理研究部

氏 名 山田 光彦

論 文 題 名	雑誌名・書 名	巻・号	年 月
Probability of major depression diagnostic classification using semi-structured versus fully structured diagnostic interviews.	Br J Psychiat	212(6)	2018/6 未報告分
Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis	BMJ	36	2019/4
Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder	Heliyon	5 (5)	2019/5
Equivalency of the diagnostic accuracy of the PHQ-8 and PHQ-9: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Psychological Medicine	Psychol Med	ePub	2019/7
The effects of emotional stress are not identical to those of physical stress in mouse model of social defeat stress	Neurosci Res	ePub	2019/10
The Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) Algorithm for Screening to Detect Major Depression: An Individual Participant Data Meta-analysis	Psychother Psychosom	89 (1)	2020/1
Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis	Stat Methods Med Res	ePub	2020/1

Negative Valence Systems を対象とした治療法創出と臨床評価法に関する研究

【氏 名】住吉 太幹

【所属施設】国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部

緒言

統合失調症、気分障害などの疾患単位は、これまで操作的診断基準により区分され、それぞれに対応する治療法の開発が試みられてきた。一方、複数の精神疾患に共通する症状（不安、恐怖など）に同一の治療法が有効であることを示すエビデンスが多く存在する。以上より、疾患横断的な機能ドメインを標的とした治療法の開発が、患者の機能的予後改善により有効と推定され、それに資する臨床評価法の整備が必要である。米国 NIMH Research Domain Criteria (RDoC) で提唱されている Negative Valence System(NVS)（不安、喪失感など）に的を絞り、関連する精神症状および神経・社会認知機能、社会機能、QOL などの評価を統合失調症や気分障害を対象に行う。このように疾患横断的に得られた臨床症状と、他の分担研究者が施行する脳機能などの生物学的指標から得られたデータとの関連を検討する。また、ニューロモデュレーションなどを用いた介入法の効果を検討する。以上より、NVS を対象とした治療法創出と臨床評価法の確立を目指す。特に 2019 年度は、経頭蓋直流刺激（tDCS:ニューロモデュレーション）による統合失調症患者の認知機能改善効果を、これまで報告されてきた研究データのメタ解析に基づき検証した。

方法

解析の対象として、1) ランダム化比較試験、2) 統合失調症および統合失調感情障害をターゲットにしていること、3) 前頭前野への複数セッションの tDCS の効果を調べていること、4) 認知機能への効果を十分なデータで報告していること、5) 英語で執筆されている論文とした。PubMed, EMBASE, PsychINFO, Web of Science の 4 つのデータベースを調査した。効果量の評価はランダム効果モデルにおける Hedges' g を用いた。305 本の論文が条件に一致し、うち重複を省いた 195 本に対してスクリーニン

グを行った。これらのうち、9 本が本研究の条件に一致し、tDCS 刺激群 133 名および偽刺激群 137 名の計 270 名が組み込まれた。解析の対象となった被験者の平均年齢は 41.2 歳で、32.6%が女性だった。6 本の研究では統合失調感情障害の患者が含まれていた。tDCS のモンタージュとしては 3 パターン：(1) F3 と FP1 の間/T3 と P3 の間、(2) F3/F4、(3) F3/FP2 が用いられていた。電流の強度としては 2 mA が主に用いられており、介入時間は 20-30 分だった。

結果

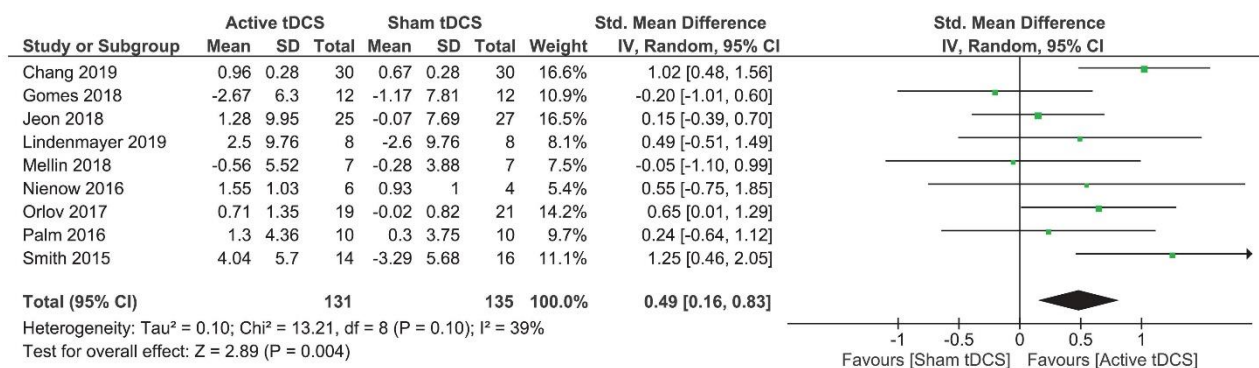
メタ解析の対象となった認知機能領域のうち、ワーキングメモリーにおいて有意な効果（効果量約 0.5）が示され（SMD = 0.49, 95%信頼区間 = 0.16-0.83）、重大な効果の不均一性は見られなかった（ $p = 0.10$, $I^2 = 39\%$ ）（図、次項）。一方、言語学習記憶、処理速度、注意と警戒、視覚学習、推論と問題解決への効果については、有意には到らなかった。一つ一つの研究を除外した感度分析では、効果は大きく変化しなかった。メタ回帰でも統合失調感情障害の診断、サンプルサイズ、年齢、モンタージュ、電流の強度、セッション数、総刺激時間によって効果量は大きく変化しなかった。また、出版バイアスは示唆されなかった。

考察

tDCS の統合失調症患者のワーキングメモリーへの中等度の改善効果は、感度分析やメタ回帰の結果からも妥当性が高いと考えられる。ワーキングメモリーの低下には前頭前野が重要な役割を果たすとされ、実際に TMS を用いた介入のメタアナリシスでも、ワーキングメモリー特異的に効果が示されている。その作用機序として、GABA 神経系およびグルタミン酸神経系のシナプス伝達の修飾などが挙げられる。また tDCS はアストロサイトの Ca^{2+} シグナルを修飾し、さらに同シグナルはワーキングメモリーに関与することも、神経生物学的な作用機序として挙げられる。今回のメタ解析で、他の認知機能領域で有意な効果を認めなかった原因として、効果の不均一性が小さいことより、用いたサンプルサイズによる検出力の不足が考えられる。

(図) 統合失調症患者のワーキングメモリーへの tDCS の

効果



結論

統合失調症の認知機能障害は患者の機能的転帰に重要であるにも関わらず、その治療法に関するエビデンスは限られている。ゆえに、本稿で紹介したような tDCS の効果に関する最近の知見は臨床的に意義深いと考える。さらなる臨床研究データの蓄積が期待されるとともに、tDCS の効果を予測する簡便な生体指標の探索も、今後の課題となろう。加えて、本稿で扱った神経認知機能以外の種類の認知機能も、tDCS をはじめとするニューロモデレーションの対象となることが期待される。

参考文献

1. 住吉太幹：統合失調症における認知機能障害. 臨床精神医学 42(12) : 1461-1467, 2013.
2. Yokoi Y, Narita Z, Sumiyoshi T. Transcranial Direct Current Stimulation in Depression and Psychosis: A Systematic Review. *Clin EEG Neurosci.* 2018; 49: 93-102.
3. Narita Z, Inagawa T, Sueyoshi K et al. Possible Facilitative Effects of Repeated Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Outcome 1 Month Later in Schizophrenia: An Open Trial. *Front Psychiatry.* doi: 10.3389/fpsy.2017.00184.
4. Narita Z, Stickley A, DeVlyder J et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2020; 216:367-373

研究成果の刊行に関する一覧表

所属施設 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部

氏 名 住吉 太幹

論 文 題 名	雑誌名・書 名	巻・号	年 月
Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.	Schizophr Res.	216:367- 373	2020;
Meta-Analysis of the Effect of Multisession Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition in Dementia and Mild Cognitive Impairment.	Clin EEG Neurosci.	50:273-282	2019
Social Cognition Deficits as a Target of Early Intervention for Psychoses: A Systematic Review	Front Psychiatry	doi: 10.3389/fpsyt.2019.00333	2019

緒言

精神疾患の臨床診断は患者の主観的な訴えと医師の問診によりなされているのが現状である。精神疾患の診断を補助する客観的指標（バイオマーカー）は古くから探索されているが、現時点で実臨床に応用できるものはほとんど存在しない。

本研究では、米国 NIMH で進められている NIMH Research Domain Criteria (RDoC) の研究フレームをもとに、5つの機能ドメインのうち、Negative Valence Systems（不快の感情価：恐怖、不安、喪失感など：NVS）に焦点を絞り、統合失調症、気分障害患者を対象に臨床評価（臨床症状、動機づけ、社会機能、QOL）、脳画像（NIRS、MRI、ERP）、生体サンプル（血液、髄液）情報を採取し、機能ドメインに関連するバイオマーカーの探索を行う。さらには生体資料から得られる機能ドメインバイオマーカーとの関連を調べ、大規模なデータから機械学習の手法を応用して検討する。また、電気けいれん療法(ECT)など治療介入前後においても同様の計測を行い、バイオマーカーを探索する。

方法

国立精神・神経医療研究センター病院において、統合失調症、うつ病、躁うつ病と診断され、受診もしくは入院している患者を対象に、研究趣旨を文書および口頭にて十分に説明を行い、同意を確認し、同意書に自署（未成年の場合は合わせて保護者による署名）を得る。本研究への参加に同意した対象者に対して、精神科的診察、生理検査、神経検査および各種心理検査を実施した。評価項目は以下の通りである。

・デモグラフィックデータ

性別、年齢、主診断、併存診断、罹病期間など患者情報

・検査項目

DTI、ASL、VSRAD advance などを用いた MRI 検査
近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）による脳血流

検査

* 髄液：髄液については、倫理審査承認済の「脳脊髄液を用いた統合失調症・気分障害の生物学的マーカーの開発（第二期）」研究に参加した場合のみ、そこで得られたデータを二次利用する。

* 血液：血液データについては、倫理審査承認済の「バイオバンク検体を用いた精神疾患バイオマーカーの探索」研究に参加した場合のみ、そこで得られたデータを二次利用する。

・心理検査項目：面接

1. DSM-4 I 軸障害診断構造化面接（Structured Clinical Interview for DSM-4-TR Axis I Disorder）
2. 知的機能の簡易評価（Japanese Adult Reading Test : JART）
3. 陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS）
4. ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton's Rating Scale for Depression; HAM-D/HDS）
5. 日本語版モンゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度（Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale : MADRS）
6. 統合失調症認知機能簡易検査評価尺度日本語版（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (BACS-J)）
7. ウィスコンシンカードソーティングテスト
8. 心の状態推論質問紙（Social Cognition Screening Questionnaire : SCSQ）
9. UCSD 日常生活技能簡易評価尺度（UCSD Performance-based Skills Assessment : UPSA-B）
10. ヤング躁病評価尺度日本語版（Clinical Evaluation of Manic Disorders by Japanese version of Young Mania Rating Scale; YMRS-J）

・心理検査項目：質問紙調査

1. BPNSFS（Basic psychological need satisfaction, need frustration, and need strength）：自律性、関係性、能力の3領域における満足感、不満感に関する評価
2. 一般的因果律志向性尺度（The General Causality Orientations Scale: GCOS）：外発的動機付け、内発的動機付け、動機付け欠如の3因子に関する評価
3. 自閉症スペクトラム指数（Autism-Spectrum Quotient : AQ）
4. 状態・特性不安検査（State-Trait Anxiety Inventory: STAI）
5. 日本語版ベック抑うつ質問表第二版（Beck Depression Inventory: BDI- II）
6. 日本語版自記式社会適応度評価尺度（Social

Self-Adaptation Evaluation Scale Japanese version :
SASS-J) : 対人関係、興味と好奇心、自己認識の3
因子における社会的動機や行動を評価

7. 日本語版 BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale
Japanese version : BIS-11) : 衝動性の気質評価

8. レジリエンス評価尺度 (Resilience Scale : RS) : ス
トレスや逆境への抵抗力に関する評価

9. SF12 (SF-12® Health Survey)

結果

2020年3月15日時点で、195名の研究同意があっ
た。NIRSおよびMRIデータは192名、髄液検査は111
名の同意を得て実施した。SCID診断では、大うつ病性
障害が52.3%、統合失調症が22.1%、双極性障害
18.5%、その他の疾患が7.2%であった。

新たにNVSに関連する臨床指標を絞って因子を再
解析し、抽出された3因子と光トポグラフィ検査(NIRS)と
の関連を検討したところ、疾患横断的にFactor1(うつ、
敗北者信念)とNIRSの重心値が左右の背外側前頭前
野領域で負の相関を示した(Fig.1)。さらに、QOL指標
とNIRSの積分値が右中側頭回、右背外側前頭前野、
前頭極領域など広範に正の相関を示した(Fig.2)。

考察・結論

これまで、各疾患におけるNIRSの特徴は示されてき
た(例えば、Pu, 2018) 先行研究の結果が、前頭極、左
右背外側前頭前野といった共通の領域で疾患横断的
に共通するパラメーターとなりうる可能性が示された。本
研究において、NIRSが共通のパラメーター(RDoCの
NVS)となる可能性が示唆された。

今後は、引き続きデータ収集を続け、NVSの各因子
と髄液データ、神経画像所見との関連性を検証し、バイ
オマーカーがNVSのどの因子と関連するのかを明らか
にすることを目指す。

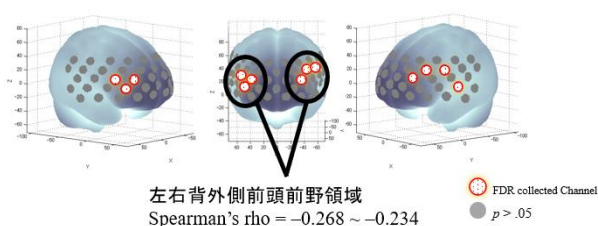
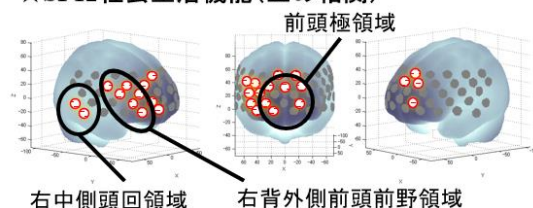
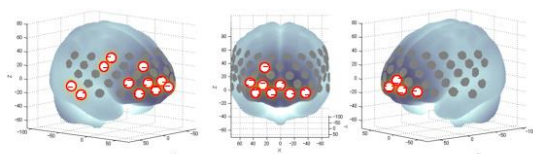


Fig.1 Factor 1(うつ、敗北者信念)と重心値 (N=153)

★SF12社会生活機能(正の相関)



★SF12日常役割機能(正の相関)



★SF12全体的健康感(正の相関)

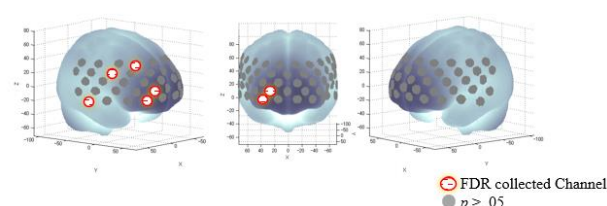


Fig.2 QOL(SF12)と積分値の関連(N=153)

参考文献

- Lilienfeld, S. O. (2014) The Research Domain Criteria (RDoC): An analysis of methodological and conceptual challenges. *Behaviour Research and Therapy*. 62. 129-139
- Verona E, Bresin K. (2015) Aggression proneness: Transdiagnostic processes involving negative valence and cognitive systems. *International Journal of Psychophysiology*. 98 : 321-329
- Wildes JE, Marcus MD. (2015) Application of the Research Domain Criteria (RDoC) Framework to Eating Disorders: Emerging Concepts and Research. *Current Psychiatry Report*. 17(5)
- Simmons J. M., Kevin J.Q (2014) The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: implications for genetics research. *Mammalian Genome*, 25 (1-2), 23-31
- Pu S, Nakagome K, Itakura M. et al. (2018) Right Frontotemporal Cortex Mediates the Relationship between Cognitive Insight and Subjective Quality of Life in Patients with Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 2;9:16

研究成果の刊行に関する一覧表

所属施設 病院第一精神診療部

氏 名 野田 隆政

論 文 題 名	雑誌名・書 名	巻・号	年 月
The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in bipolar disorder.	Journal of Affective Disorders	251	2019年5月
Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder	Heliyon	5 (5)	2019年5月
【ニューロモデレーション治療の可能性】ECTの現在地	精神科	34 (6)	2019年6月
Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder.	Neuropsychiatric Disease and Treatment	15	2019年8月

3 0 – 1 Development of novel treatment methods for mental illnesses based on functional domains

Kazuyuki Nakagome

National Center of Neurology and Psychiatry

- Objective

Within the 5 functional domains of the RDoC project developed by NIMH, we focused on Negative Valence Systems (NVS; fear, anxiety threat, frustrative non-reward, loss). Clinical assessment (symptoms, social cognition, social functioning), brain imaging (NIRS, fMRI) and molecules (blood, cerebrospinal fluid; CSF) were sampled in patients with schizophrenia, affective and anxiety disorders to identify biomarkers of the NVS. After extracting candidate biomarkers, we will explore the clinical applicability of drug candidate compounds obtained using animal models.

- Outcome

- 1) Examination using a model animal

Among the emotional neural circuits, we focused on the neural circuits that project from the orbitofrontal prefrontal cortex (OFC) to the basal lateral amygdala (BLA) and are proceeding with the analysis applying optogenetic and chemogenetic methods. We clarified that stress induces post-synaptic recruitment of calcium-permeable AMPA-type glutamate receptors in the OFC-BLA circuit in mice, which contributes to stress-induced behavioral changes. We also established a chronic social defeat stress mouse model specialized in psychological stress associated with NVS. In addition, we quantified lysophosphatidic acid for the first time in the world using cerebrospinal fluid and plasma of healthy subjects and patients with mental illness, and investigated the clinical applicability as a novel biomarker.

- 2) Analysis of CSF in psychiatric disorders

We found that CRH, which plays an important role in stress response as a candidate molecule associated with NVS, was decreased in patients with chronic schizophrenia featuring prominent negative symptoms. Furthermore, CRH was lower than that in healthy subjects in depressed patients taking antidepressants, which was positively correlated with the level of serotonin metabolites. It seems that CRH is decreased in proportion to the down-regulating effect of serotonin by antidepressants. Previously, we reviewed the past literature and conducted a meta-analysis on monoamine metabolites in CSF, and reported that there was a decrease in HVA in

CSF of unmedicated major depressive patients. Furthermore, we found that HVA was strongly related to motivation and sexual function. In addition, as for the inflammatory molecules in CSF we found that IFN- β was higher than that in healthy subjects in patients across diagnosis.

3) Intervention study by neuromodulation

With the aim of verifying the potential of transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment method, the effect of improving cognitive function in patients with schizophrenia was investigated based on the meta-analysis of previously reported research data. The results showed a significant effect in working memory (SMD = 0.49, 95% confidence interval = 0.16-0.83) and no significant effect heterogeneity ($p = 0.10$, $I^2 = 39\%$). On the other hand, the effects on verbal learning, processing speed, attention and vigilance, visual learning, reasoning and problem solving, were not significant.

4) Establishment of clinical evaluation system of NVS

The total number of samples associated with clinical evaluation data, CSF collection and neuroimaging (MRI, NIRS) reached 163. Of these, 96 were able to obtain CSF, 152 in MRI, and 161 in NIRS. As for diagnosis, 69 patients with major depressive disorder, 33 patients with either bipolar disorder or schizophrenia, 28 patients with other diagnoses, respectively. Factor analysis was performed using clinical indices related to NVS, and 3 factors were extracted (F1: anxiety/depression F2: impulsivity, F3: intrinsic motivation). F1 and F2 were significantly correlated with social adaptation, autism tendency, QOL, executive functioning, and F3 with social adaptation. Regarding the relationship with cytokines in CSF, significant negative correlations were also found between F3 and TNF superfamily members, suggesting that intrinsic motivation may be associated with the immune response resulting from chronic inflammation. Furthermore, regarding the association with NIRS data, a significant negative correlation was observed between F1 and the center of gravity value in Ch 19, which is located within VLPFC. That is, the more depressed and anxious the patient is, the earlier the peak of the response of NIRS is.