

3-1 バイオマーカーにもとづく精神疾患治療法の研究開発基盤構築

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター

山田 光彦

総括研究報告

1. 研究目的

NCNP が保有する研究シーズについてトランスレーショナル研究を進め、探索的臨床試験及び検証的臨床試験の実施を目指す。最先端の医療研究の推進により、研究シーズの早期臨床応用が進むとともに、臨床研究中核病院の承認を目指す NCNP 病院に資するものと期待される。

2. 研究組織

(主任研究者)

山田光彦 精神薬理研究部

(分担研究者)

中込和幸	理事長
野田隆政	病院精神科
住吉太幹	児童・予防精神医学研究
吉池卓也	睡眠・覚醒障害研究部
三輪秀樹	精神薬理研究部
橋本亮太	精神疾患病態研究部
服部功太郎	MGC バイオリソース部

3. 研究方法

NCNP が保有する研究シーズ(①標的候補、②治療介入法、③評価指標)について脳システム・神経回路・分子等の階層において多元的にトランスレーショナル研究を進めた。①標的候補として、受容体・チャンネル・酵素といった生体分子に加え、神経回路や脳システムに着目した。また、②治療介入

法シーズには、特に、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)、経頭蓋磁気刺激法(TMS)等のニューロモデュレーションや睡眠・概日リズム操作を検討した。中でも、経皮的耳介迷走神経刺激(taVNS)については、非臨床研究と臨床研究との相互のトランスレーションのための POM/POC モデルの妥当性を検討し、具体的に臨床研究の妥当性を検討した。さらに、③評価指標シーズとして、脳脊髄液、血漿、唾液等を用いた測定(免疫系・神経炎症指標、必須アミノ酸、メラトニン等)に加えて、認知機能、脳波、眼球運動、深部体温といった生理学的指標等をバイオマーカーとして検討した。本研究に参加する被験者は NCNP が代表機関を務め多施設共同で運用している精神疾患レジストリに登録する計画とした。さらに、ノンレム睡眠時スピンドル波及びガンマ帯域オシレーションについての妥当性を検討するため、遺伝子改変マウスを用いて研究を進めた。

4. 研究結果

特定臨床研究「統合失調症を対象とした経頭蓋直流電気刺激(tDCS)の検証試験」では 22 例より同意を取得した。「電気けいれん療法(ECT)の効果検証研究」では同意取得した 100 例のうち 2 名について ECT 前後での炎症性 PET 計測を開始した。「気分障害を対象とした覚醒療法の検証試験」については、倫理審査委員会の承認を得て、NCNP 病院での実施準備を開始した。「経皮的耳介迷走神経刺激(taVNS)の検証試験」では、ドイツよりデバイスを輸入し電気刺激特性の確認を終了した。「低頻度経頭蓋磁気刺激(TMS)による外側眼窩前頭皮質(OFC)抑制試験」では、仕様コイルの選定とパラ

メーターの検討を終えた。両試験については、現在特定臨床研究プロトコルを策定中である。一方、コロナ禍にあっても研究班連携により順調に臨床サンプル収集を継続できた。NVS に関して 240 例より同意を得、髄液データ 133 例、採血データ 210 例を収集した。精神疾患レジストリには 684 例より同意を得、400 例の基本情報入力を終了した。ウェアラブルデバイス検討には 106 例のデータを収集した。生物学的評価指標による層別化研究では、統合失調症 35 例より多次元データを収集した。臨床サンプルで確認された脳血液関門障害の分子メカニズムについて拘束ストレスマウスを用いてトランスレーション研究を行った。幼少期ストレスがマウスの情動行動と内側 OFC-BLA 回路のシナプス伝達に与える影響を光遺伝学を用いて検討した。また、マウスを用いて taVNS が恐怖記憶の消去学習を促進させることを明らかとした。精神神経疾患のモデル動物・遺伝子組み換え動物を用いて、ガンマ帯域オシレーション(蝸牛遅延特性に基づく刺激プロトコルを用いた検出力の改善した聴性定常反応 ASSR を開発)及びノンレム睡眠スピンドル波異常の確認を行った。

5. 考察

本研究班では、評価シーズとして、脳脊髄液、血液、唾液等を用いた測定に加えて、脳画像、認知機能、ノンレム睡眠時スピンドル波、眼球運動、深部体温といった神経生物学的指標等をバイオマーカーとして検討している。

「tDCS による内側 OFC 刺激試験」及び「Riluzole の PTSD 曝露療法併用試験」については、順次、特定臨床研究プロトコルの策定を進める必要がある。また、「taVNS の検証試験」については、内受容感覚研究に造詣が深い行動医学研究部の関口室長と連携して進める計画である。

なお、未だ COVID-19 蔓延状況にあり、安全なバイオサンプル収集と臨床研究の実施に留意する必要がある。精神疾患レジストリについては、日本

製薬工業協会、精神科病院と積極的に連携し、利活用研究を支える体制構築をさらに進める。

6. 研究成果

- 1) 國石 洋, 関口正幸, 山田光彦: ストレス関連疾患への眼窩前頭皮質の寄与—ストレスによる眼窩前頭皮質—扁桃体回路の可塑的变化. 日本薬理学雑誌 156(2): 62-65, 2021.
- 2) Yamada Y, Sumiyoshi T. Transcranial direct current stimulation and social cognition impairments of schizophrenia; Current knowledge and future perspectives. In Costa A., Villalba E. (Ed). Horizons in Neuroscience Research. Volume 46. Nova Science Publishers, New York, 2022, pp. 143-170
- 3) Yamada Y, Sumiyoshi T. Preclinical evidence for the mechanisms of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders; A systematic review. Clin EEG Neurosci (in press)
- 4) Yoshiike T et al. Depressive cognitive style relates to an individual trait of time perception in bipolar depression: A preliminary study. J Affect Disord Rep 9: 100363, 2022.
- 5) Saito K et al. Profiling of cerebrospinal fluid lipids and their relationship with plasma lipids in healthy humans. Metabolites. 11:268, 2021
- 6) Araki W et al. Soluble APP-alpha and APP-beta in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. Aging Clin Exp Res. 34:341-347, 2021
- 7) 服部功太郎. NCNP バイオバンクにおける脳脊髄液収集と利活用の実例. 実験医学. 39:135-140, 2021

分担研究報告

神経回路特性に基づく精神疾患治療法の研究開発

山田光彦

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

【緒言】

本分担課題では、マウス内側眼窩前頭皮質(OFC)-扁桃体(BLA)経路に注目した検討を進める。また、経皮的耳介迷走神経刺激(taVNS)については、非臨床研究と臨床研究との相互のトランスレーションのための POM/POC モデルの妥当性を検討し、具体的に臨床研究の妥当性を検討する。

【方法】

1. 幼少期のストレス経験が情動処理回路に影響を及ぼすことで、精神症状を引き起こすことが推測される。外側 OFC は罰などの負の感情価に関与し、内側 OFC は報酬などの正の感情価に関与する。そこで、マウスの OFC から BLA への神経投射回路に焦点を当て、幼少期ストレスが情動行動とシナプス伝達に与える影響を、光遺伝学とパッチクランプ法を用いて検討した。

2. 迷走神経刺激(VNS)は、心身相関のメカニズムを基盤とした求心性及び遠心性ニューロモデュレーションである。そこで、非侵襲的ニューロモデュレーションとして注目されている経皮的耳介迷走神経刺激(taVNS)についてマウスモデルを確立し、情動制御についての有用性を検討した。また、他の分担研究者らとともに、研究プロトコル委員会を組織し、非臨床研究と臨床研究との相互のトランスレーション

のための POM/POC モデルの妥当性を検討し、臨床研究プロトコルの立案を進めた。

3. 経頭蓋磁気刺激法(TMS)を用いた外側 OFC の抑制及び内側 OFC の活性化について、また、他の分担研究者らとともに、研究プロトコル委員会を組織し、非臨床研究と臨床研究との相互のトランスレーションのための POM/POC モデルの妥当性を検討し、臨床研究プロトコルの立案を進めた。

【結果と考察】

1. 幼少期ストレスがマウスの情動行動と内側 OFC-BLA 回路のシナプス伝達に与える影響について光遺伝学を用いて明らかにした。外側 OFC-BLA 回路についても同様の検討を進め、各神経回路に固有な働きを検討したい。一方、「低頻度経頭蓋磁気刺激(TMS)による外側眼窩前頭皮質(OFC)抑制試験」では、仕様コイルの選定とパラメーターの検討を終えた。我々の結果は、ストレス関連精神疾患の病態解明に資するものであり、新規治療法開発のための基盤となるものと考えられる。

2. 経皮的耳介迷走神経刺激(taVNS)についてマウスモデルを確立し、恐怖記憶の消去学習促進効果を確認することができた。これまでに、研究用の電気刺激デバイスをドイツよりデバイスを輸入し電気刺激特性の確認を終了した。「taVNS の検証試験」については、内受容感覚研究に造詣が深い行動医学研究部の関口室長と連携して進める計画である。

【参考文献】

- 1) 國石 洋, 関口正幸, 山田光彦: ストレス関連疾患への眼窩前頭皮質の寄与—ストレスによる眼窩前頭皮質—扁桃体回路の可塑的变化. 日本薬理学雑誌 156(2): 62-65, 2021.

精神疾患レジストリによる研究基盤の構築と活用

中込和幸

国立精神・神経医療研究センター

【緒言】

精神疾患レジストリとは、NCNP が日本精神神経学会と協働して、日本精神科病院協会、日本精神神経科診療所協会の支援を受け、当事者団体や企業とも連携しながら、AMED の研究費(2018 年度～2020 年度)によってシステム構築を行った全国的なコホート・レジストリである。

その目的は、精神疾患の病態に基づく個別化医療の実現や精神医療の標準化の促進のため、診断横断的な大規模患者レジストリを構築することである。現在用いられている精神科診断の妥当性の低さを克服するために、詳細な臨床情報や生体試料データから比較的均質な集団を抽出して、その病態を解明することで医薬品や医療機器、再生医療等製品等の新規医療技術の開発につなげることや、縦断的な経過を追跡することによって、治療反応性や社会的転帰に影響を及ぼす因子を特定することである。

2021 年度からは、レジストリの拡大と維持及び利活用研究を支援する基盤部分に関しては研究開発費によって運用し、利活用研究に関しては AMED の研究費を充てて実行する。

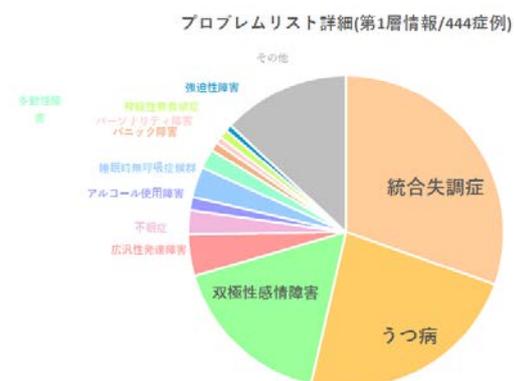
【方法】

サンプル数を確保するために、医療機関の機能に基づく実施可能性に配慮し、患者情報を 3 層に分け、第 1 層(人口統計学的情報等基本的な臨床情報)については可能な限り悉皆的に収集し、可能な医療機関では第 2 層(臨床評価を含む情報)、第 3 層(血液、髄液、脳

神経画像、iPS 細胞)を収集する。現在 NCNP のほか 9 大学が分担研究機関として参加しており、今後も参加機関を増やしていく予定である。なお、縦断的なフォローアップについては、ICT を介した ePRO を活用して患者が直接アクセスし、不安、気分、睡眠、社会機能、主観的 QOL、薬物等の情報を入力する。

【結果】

2022 年 3 月 31 日時点で登録者は 938 名である。そのうち、基本情報(第 1 層情報)の入力が確認できた患者は 444 名であった。男性が 39%、女性が 61%、年齢分布は 40 歳代が最も多く、ほぼ正規分布を示していた。疾患分類は下記のとおりで、統合失調症が最も多かった。



さらに、利活用研究の申請が 1 件(「精神疾患レジストリにおける予後・転帰予測の検討および新規解析手法の検討」)あり、情報提供審査委員会を招集した 4/19 に開催、承認)。その他、アカデミア以外の医療機関の負担を考慮して、基本情報(第 1 層情報)の項目のうち必須項目の絞り込みを行った。

【考察】

コロナ禍のもとで、登録者数は 1000 名近くまで達したことは評価できるように思われる。一方、

基本情報(第1層情報)の入力が確認できた患者数が半数以下であることは大きな懸念点である。一つの要因として、基本情報の項目数が多く、カルテから転記する煩わしさのために遅延している可能性が挙げられる。基本情報項目の絞り込みを行うとともに、データ入力のための人員を確保できるように、分担研究機関へ費用面での支援強化を考慮する必要がある。

【結論】

2022年度は、コロナ禍における研究活動の制限が緩和されることが予想される。エントリー速度を上げるとともに、円滑なデータ入力にも努めるよう働きかける必要がある。

【参考文献】

なし。

バイオマーカーにもとづく精神疾患治療法の 研究開発基盤構築

野田 隆政
国立精神・神経医療研究センター
病院 精神科

【緒言】

これまでの研究では、米国 NIMH で進められている NIMH Research Domain Criteria (RDoC) の研究フレームから 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、機能ドメインに関連するバイオマーカーの探索を行ってきた。本研究では、ECT や rTMS を中心としたニューロモデュレーションを実施する精神疾患患者を対象に、中長期的な治療効果を含めたバイオマーカーの検討を行うことを目的とする。

【方法】

国立精神・神経医療研究センター病院に入院もしくは入院している統合失調症、うつ病、双極性障害の患者を対象とした。また、ECT や rTMS を実施している患者については、治療前後にて評価を行い治療効果について検討した。いずれも文書および口頭にて研究参加の説明を行い、同意を得たうえで、生理検査、臨床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、服薬情報など患者情報

・検査項目

- ・DTI、ASL などを用いた MRI 検査
- ・近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)
- ・PET
- ・髄液・血液

※髄液および血液データについては、「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)」および「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」(いずれも倫理審査承認済)に参加した場合のみ二次利用する。

・心理検査項目:面接

- ・SCID- I (Structured Clinical Interview for DSM-4-TR Axis I Disorder)
- ・陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)
- ・ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)
- ・日本語版モンゴメリー/アスペルグうつ病評価尺度 (MADRS)
- ・統合失調症認知機能簡易検査評価尺度日本語版 (BACS-J)、他 質問紙など。

【結果・考察】

1) バイオマーカーの検討

これまでに 242 名から同意を取得し、228 名のデータを収集した。疾患横断的バイオマーカーとしては、光トポグラフィ検査で共通のパラメーターが抽出されているが(左右背外側前頭前野領域と敗北者信念に負の相関、QOLと右中側頭回、右背外側前頭前野、前頭極にて正の相関)、新たに MRI の解析において、GCOS スコア(動機付け尺度)と前頭前野、眼窩前頭野、および後帯状皮質の平均尖度(MK) 値との間に有意な正の相関が疾患横断的に認められた。さらに、女性に限れば疾患横断的に内発的動機付けスコアと左前頭前野のMK 値との間に正の相関が認められ、バイオマーカーにつながる可能性が示唆された。

2) 治療効果

ECT の作用機序および治療効果については、神経炎症反応に着目し、2021 年3月より ECT 前後に PET の導入を開始した。現時点で7例のデータを収集し(MDD:4 名、Sz:2 名、BP:1

名)、治療前後の神経炎症について検討を重ねている。また、うつ病の rTMS の効果検証について 3 名同意取得しているほか、MST の導入も始まり症例を積み重ねている。

【結論】

構造 MRI および NIRS では疾患横断的なバイオマーカー候補が示された。一方、治療効果の確認、予測因子については症例数が少ないが、とくにマイクログリア活性を計測する PET 検査は炎症性仮説の確認、治療による変化を検討できるため、今後の進展が期待できる。

【参考文献】

- 1) Ota M. et al. (in preparation) Similar correlation between the causality orientation and regional brain structures in psychiatric disorders revealed by diffusional kurtosis imaging.

各種認知機能障害に関連する生物学的評価指標と新規治療法についての検討

住吉太幹

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、気分障害など主要な精神疾患では、神経認知機能や社会認知機能の低下害がみられ、社会機能的予後や再発などに大きな影響を及ぼす。一方、それらに対する臨床的に有用といえる治療法は未だ確立しておらず、生物学的評価等に基づく認知機能障害の改善手法のさらなる検討が求められる。特に、簡易に測定可能なバイオマーカーや各種認知機能評価法の整備、および侵襲の少ない介入法開発により、精神疾患患者の社会包摂の促進や満足度の向上が期待される。

経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) とは、頭皮上に置いた電極から 1-2mA 程度の微弱な電流を流すことで脳の神経活動を修飾する、簡便で低侵襲な電気刺激法である。主として左前頭部への陽性刺激でうつ病や統合失調症の幻聴・陰性症状に対する改善効果が報告されている。われわれはこれまで、統合失調症の認知機能障害に対する左前頭部への tDCS が、陽性症状、運動機能、言語記憶、言語流暢性などを改善することを確認した。

【方法】

2021 年度は、統合失調症の認知機能ならびに日常生活技能に対する tDCS の効果を調べる functional enhancement with tDCS (FEDICS) 研究のデータ収集を進めた。FEDICS は偽刺激を対照に置く無作為ランダム化比較試験で、NCNP で行われている精神

疾患領域の特定臨床研究である。対象は NCNP 病院で加療を受けている統合失調症患者で、参加者全員から書面による同意を得て行った。tDCS 施行は既報(Narita et al. 2017) に準じ、アノード(陽極)電極およびカソード(陰極)電極を、それぞれ F3(左側前頭前野)および F2 設置し、5 日間で 10 回の 2 mA 刺激を行った。tDCS 施行前、および施行から 1 カ月と 2 カ月後に以下の臨床評価を行った。

認知機能および日常生活技能の測定は、それぞれ分担研究者らが日本語版を開発した Brief Assessment of Cognitive Function in Schizophrenia Japanese version および UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief を用いた。

【結果】

2021 年度末の時点で、目標症例数 50 名中 22 名の被験者のランダム化が行われている。また、現時点までに tDCS 施行に伴う重篤な副作用は認められていない。2021 年度は、tDCS の作用機序に関する系統的レビュー(Yamada and Sumiyoshi in press)、および tDCS を用いた統合失調症の介入に関する英文著書(Yamada and Sumiyoshi, in press)を公表した。

【結論】

tDCS は簡便で安価に施行可能であり、日常診療への実装が期待される。今後、簡易に測定可能な脳波、脳血流、自律神経活動などの生体指標を反応予測に用いることで、より精緻な治療法開発が期待される。以上は、統合失調症患者の社会復帰に向けた低侵襲脳刺激法の合理的な運用につながる。

【参考文献】

- 1) Narita Z, Inagawa T, Maruo K, Sueyoshi K, Sumiyoshi T. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Capacity in Schizophrenia: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2017 Nov 13;8:233.
- 1) Yamada Y., Sumiyoshi T.: Transcranial direct current stimulation and social cognition impairments of schizophrenia; Current knowledge and future perspectives. In Costa A., Villalba E. (Ed). *Horizons in Neuroscience Research*. Volume 46. Nova Science Publishers, New York, 2022, pp. 143–170
- 1) Yamada Y, Sumiyoshi T. Preclinical evidence for the mechanisms of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders; A systematic review. *Clin EEG Neurosci* (in press)

概日可塑性に着目した気分障害病態指標の開発

吉池卓也

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部

【緒言】

精神疾患には高率に睡眠・生体リズムの変化が生じ、精神疾患の重症度、治療反応性、再発率、および患者の生活の質に強く影響する。睡眠・生体リズムの変化は特に気分障害で顕在化しやすい。近年、気分障害と睡眠・生体リズム異常は相互に影響することが明らかになりつつあり、気分障害の治療、再発予防、さらには発症予防の観点から、睡眠・生体リズムの是正が重要な意義をもつと考える。本課題は気分障害の病態・治療反応性に関わる新たな睡眠・生体リズム指標を開発することを目的とする。

【方法】

1) 覚醒療法の急性効果の検証

睡眠・覚醒周期の延長により時間単位で抗うつ効果をもたらす治療法として、覚醒療法の臨床的有用性が確立されつつあるが、わが国における知見は乏しい。本課題ではうつ病相に対する覚醒療法の臨床効果を検討する。これを脳 MRI 指標、睡眠・覚醒リズム指標、高次認知指標、遺伝学的指標と関連づけ、治療反応予測因子を探索する。

2) 気分障害の概日リズム指標の開発

気分障害では症状が日周性に変動する特徴を示す一方で、生理指標の概日律動性は弱まることが知られているが、診断・治療に利用可能な概日指標は得られていない。本課題では脳 MRI 指標や時間認知指標の概日変動性に着目し、気分障害病態における意義を検

討する。

【結果と考察】

1) 治療プロトコルを策定し、倫理審査委員会の承認を得て、当院の入院環境における実施体制を整備した。今後、パイロット症例での試験導入を経て多数例での検討を進める。即効性のある非薬物療法として新たな臨床的意義をもたらすと期待される。

2) 既存データを用いて検討したところ、自罰傾向、絶望感といった抑うつ的認知は抑うつ重症度、治療反応性、全般的認知と独立して時間認知の個人特性と関連した。我々が報告した覚醒療法への治療反応性と時間認知の変動性の関連を考慮すると、時間認知は気分障害の状態指標・特性指標のいずれの役割も有することが示唆される。

【結論】

睡眠・生体リズム指標の開発は、気分障害の病態理解および治療法開発を促すものと期待される。

【参考文献】

1. Gottlieb JF et al. The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disord* 21: 741-73, 2019.
2. Yoshiike et al. Depressive cognitive style relates to an individual trait of time perception in bipolar depression: A preliminary study. *J Affect Disord Rep* 9: 100363, 2022.

トランスレータブル脳指標による異なる精神・神経疾患間に共通の病態基盤の解明

三輪秀樹

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

【緒言】

精神・神経疾患はさまざまな環境要因や遺伝要因をリスクファクターとし、様々な症状をきたし、現在はそれらを症候学に基づき分類し、それに基づき診断、治療している。しかしながら、異なる精神・神経疾患間で、共通の症状・機能障害を呈することが知られている。たとえば、統合失調症、アルツハイマー病、知的障害において、認知機能障害が認められる。このことは、異なる症候群に分類されている異なる精神・神経疾患間において、共通の機能障害、すなわち神経回路異常を生じている可能性を示唆している。本研究では、これらの疾患において、共通に観察されているガンマオシレーション異常やノンレム睡眠スピンドル波異常について、すでに確立されているモデル動物において、臨床研究で報告されているような異常が観察されるのかを明らかにする。さらに、それらの異常神経回路の病態を明らかにすることで、治療標的の探索を行う。

【方法】

さまざまな精神疾患モデルマウス(統合失調症・自閉症スペクトラム症、うつ病、知的障害、PTSD)に対して、脳波測定を行い、睡眠ステージ解析および、ノンレム睡眠スピンドル波の解析を行う。さらに、ガンマオシレーションを測定するために、40Hz クリック音を提示したときの聴性定常反応 ASSR を記録し、解析を行う。また、マウスで用いてきたスピンドル波解析プ

ログラムをヒト脳波に適応するために、パラメータの調整に取り組む。ASSR測定に関しても、より検出レベルが高くなる手法の改善に取り組む。

【結果】

上記のように、複数のラインの精神疾患モデルマウスについて、解析を今後行っていくために、できるだけ効率よくハイスループットで解析を行っていただけるように、脳波測定・解析システムの改良・増設を行った。このシステムを用いて、知的障害モデルマウス(1q44 欠損症関連遺伝子・RP58)、自閉症モデルマウス(幼若期のみ小脳特異的神経活動抑制)について基礎的データの取得を行った。

【考察】

脳波測定・解析システムの改良・増設を行い、無事ワークすることを確認した。今後、この計測系を用いて、複数の精神疾患モデルマウスにおいて、ガンマオシレーション異常やノンレム睡眠スピンドル波異常が確認されるかを解析していく。また、この結果をもとに、ヒト臨床データに適応したり、マウスを用いた細胞レベルでのより詳細な解析による治療標的分子の探索を行ったりすることで、臨床試験に繋がられることを期待する。

【結論】

新たに増設・改良した脳波測定・解析システムによりさらに複数の精神疾患モデルマウスについてガンマオシレーションやノンレム睡眠スピンドル波について解析を行い、共通病態基盤の可能性について明らかにしていく。

【参考文献】

1. Dara S Manoach, Jen Q Pan, Shaun M

- Purcell, Robert Stickgold. Reduced Sleep Spindles in Schizophrenia: A Treatable Endophenotype That Links Risk Genes to Impaired Cognition? *Biol Psychiatry*. 80(8):599–608, 2016.
2. C S Herrmann, T Demiralp. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*. 2005. 116(12):2719–33, 2005
 3. Tae Kim, Stephen Thankachan, James T McKenna, James M McNally, Chun Yang, Jee Hyun Choi, Lichao Chen, Bernat Kocsis, Karl Deisseroth, Robert E Strecker, Radhika Basheer, Ritchie E Brown, Robert W McCarley. Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 112(11):3535–40, 2015.

精神病症状に関連する生物学的評価指標の検討と患者層別化研究

橋本亮太

国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所 精神疾患病態研究部

【緒言】

精神疾患の診断は、医師の問診に基づく症状の評価によってなされている。その生物学的な妥当性は全く担保されておらず、客観的・科学的な診断法の開発が望まれている。本分担課題では、従来の診断カテゴリーではなく、精神病症状に関連する生物学的な評価指標を検討する。患者層別化を行い、新たな診断基準を構築する。その層別化された患者の病態メカニズムを明らかにすることにより、新たな治療法の開発に資することを目的としている。精神病症状を呈する患者において、認知機能や眼球運動などの生物学的指標にて層別化を行う。その層別化された患者群における脳病態を明らかにするために、三次元脳構造画像、拡散テンソル画像などを用いて解析を行う。

【方法】

精神疾患の診断ではなく、精神病症状に関連する生物学的な評価指標を検討して、患者層別化を行う。今までに精神病症状を呈する代表的な精神疾患における生物学的な評価指標の検討を行ってきており、同様の指標を用いて精神病症状との関連を解析し、その異同について検討する。具体的な生物学的指標としては、認知機能(ウェクスラー知能検査、ウェクスラー記憶検査、ウィスコンシンカードソーティングテスト、語流暢性課題など)や眼球運動(フリービューイング課題、スムーズパシュート課題、注視課題)を用いて患者の層別化を

行い、その層別化された患者群における脳病態を明らかにするために、三次元脳構造画像、拡散テンソル画像などを用いて解析を行う。

【結果】

精神疾患の診断ではなく、精神病症状に関連する生物学的な評価指標を検討して、患者層別化を行うために、統合失調症 60 例について、精神病症状を PANSS で評価を行い、ウェクスラー知能検査などの認知機能、フリービューイング課題、スムーズパシュート課題、注視課題などの眼球運動、三次元脳構造画像、拡散テンソル画像、安静時機能的 MRI 画像のデータを収集した。また、既存の統合失調症患者データについて、本解析を行うためのデータベースを構築しており、精神病症状と大脳皮質下体積の関連を検討した。予備的な解析結果において、淡蒼球体積と精神病症状との間に正の相関が得られることが見いだされた。

【考察】

統合失調症の皮質下体積については、2016 年に国際的ニューロイメージングのコンソーシアムである ENIGMA の 4568 例のメタアナリシスによって、海馬体積などの減少及び淡蒼球体積などの増加が報告された 1)。同年、日本の生物学的精神医学の多施設共同研究体である COCORO の 2564 例のメタアナリシスによって再現性が確かめられている 2)。このように統合失調症においては、大脳皮質下領域も重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。今回の予備的解析によって、この皮質下体積の中で、統合失調症で増大が認められている淡蒼球体積において、精神病症状との関連が認められたことは、統合失調症の層別化に役立つ可能性がある。

【結論】

今後検討を進めて、結果を確定する必要がある。

【参考文献】

- 1) van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. (4):547-53, 2016
- 2) Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, et al. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. (10):1460-6, 2016

精神疾患バイオリソースの収集とバイオマーカーの探索

服部功太郎

国立精神・神経医療研究センター
MGC バイオリソース部

【緒言】

本分担課題では主要精神疾患の脳脊髄液 (CSF) を疾患横断的な多項目の評価とともに収集し Data-driven で精神疾患を層別化するバイオマーカーを開発することを目指している。

【方法】

統合失調症、うつ病、双極性障害の患者、および健常対照者について CSF、血液、神経心理学的指標などを他の班員と協力して収集しバイオバンクに登録した。これまでに蓄積された試料・情報も合わせて、分子測定しバイオマーカーを探索した。また、NCNP 内外の複数の研究者とも試料を用いた共同研究を実施した。

【結果と考察】

① 試料・情報の収集

今年度は24検体が追加され累計1,392検体となった。血液検体については順調に収集が進み今年度、統合失調症 109、うつ病 102、双極性障害 52、健常対照 99 集まった。

② 慢性拘束うつ病モデルマウスにおける血管脳関門の機能変化と発症機序の解明

うつ病 CSF で血液由来分子が亢進していることを我々はこれまで報告している。また、うつ病モデルマウスで血管脳関門(BBB)透過性亢進が報告されている。我々はうつ病における BBB 機能変化メカニズムを明らかにする目的で、うつ病患者の CSF マルチプレックスイムノアッセイ、慢性拘束うつ病モデルマウスを用

いた検証実験を行い、VEGF シグナルの亢進がうつ行動発現に伴う BBB 機能異常に関与している可能性を示した。(松野ら査読中)。

③ 健常人脳脊髄液・血液を用いた疎水性メタボローム解析

国立医薬品食品衛生研究所との共同で、健常人 CSF の疎水性メタボローム解析により、CSF-血漿間の脂質プロファイル相関を明らかにした。精神疾患との関連が指摘されている DHA・EPA 含有脂質は年齢非依存的に CSF-血漿間の相関が認められた。今後、精神・神経疾患との関連を明らかにしていきたい。(文献1)

④ 精神疾患脳脊髄液中のリゾリン脂質の解析

呉医療センターとの共同研究により、神経炎症に関連するリゾリン脂質種のレベルをうつ病、統合失調症の CSF で調べたところ、健常対照よりも有意に低く、病態への関係が示唆された。(文献2)

⑤ CSF タンパク質に与える ApoE 遺伝子型の影響

高齢のうつ病との鑑別は課題となるアルツハイマー病による軽度認知障害の CSF では、可溶性アミロイド前駆体タンパク質(sAPP)濃度が、他の原因による軽度認知障害よりも有意に高かった。CSFsAPP の測定は、軽度認知障害の鑑別診断に役立つ可能性がある(文献 3)。今後、高齢のうつ病との鑑別への適用も検討したい。

⑥ 精神疾患 CSF 収集の国内普及

今年度は順天堂大学精神医学講座の医師一名に対して腰椎穿刺の研修を行った。また、国内連携推進する目的で、安全性の高い研究目的の精神疾患髄液収集法を紹介した(文献 4)。

【結論】

精神疾患 CSF 収集・連携体制を維持することができた。また、精神疾患の一部にみとめられた BBB 障害を、亜型として支持する知見が得られた。また、NCNP 内外との連携により、脳脊髄液メタボライトについての基礎的なデータや、疾患における脂質の変化などの知見も得られた。得られたリソースやデータを元に引き続き精神疾患の病態解明を行い、治療法開発へ貢献したい。

【参考文献】

1. Saito K, Hattori K, Hidese S, Sasayama D, Miyakawa T, Matsumura R, Tatsumi M, Yokota Y, Ota M, Hori H, Kunugi H. Profiling of Cerebrospinal Fluid Lipids and Their Relationship with Plasma Lipids in Healthy Humans. *Metabolites*. 11:268, 2021
2. Omori W, Hattori K, Kajitani N, Tsuchioka MO, Boku S, Kunugi H, Okamoto Y, Takebayashi M. Increased matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluids of patients with major depressive disorder and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 23:713-20, 2020
3. Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H, Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H. Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res*. 34:341-347, 2021
4. 服部功太郎、NCNP バイオバンクにおける脳脊髄液収集と利活用の実際、*実験医学*、39:135-140, 2021

Development of novel treatments for psychiatric disorders based on biomarkers.

Mitsuhiko Yamada, MD, PhD

Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

1. mOFC-BLA synaptic transmission and social behavior in mice

Early-life social experience is critical for the development of social cognition, and early social deprivation induces alteration of sociality in animals and human. In this study, we examined effects of social isolation (SI) on mOFC-BLA synaptic functions in mice. First, we isolated the mice during early (3-5 weeks of age) or late (6-8 weeks of age) adolescence and assessed sociality and mOFC-BLA synaptic properties using optogenetic and patch-clamp methods. SI in early-adolescent, but not late adolescent, decreased sociality and AMPA/NMDA current ratio in the mOFC-BLA synapse. These results suggested that SI disrupted mOFC-BLA synaptic function in early adolescence and caused social deficit.

2. Translational research on taVNS

The transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) is highlighted as a non-invasive alternative method for VNS. In this study, we examined the effect of taVNS on the contextual fear extinction learning in mice. For taVNS, mice were applied electrical stimulation to auricular concha area. For sham stimulation, auricular helix area was stimulated. We confirmed that the number of c-Fos positive cells in the nucleus of solitary tract was increased in taVNS-mice compared to sham control mice. Then, we examined the effect of taVNS on the extinction learning of contextual fear. As a result, taVNS facilitated fear extinction learning in mice. The mouse model reported in the present study would be a useful tool to investigate further the mechanism of taVNS in the brain. Now, we are planning to perform clinical research on taVNS.

3. The Mental Illness Registry

The Mental Illness Registry (miregistry) is a nationwide cohort registry established by the NCNP in collaboration with the Japanese Society of Psychiatry and Neurology, supported by the Japanese Association of Psychiatric Hospitals and the Japanese Association of Psychiatric Clinics and also in collaboration with patient groups and companies, by research funding (FY2018-2020) from the AMED to establish the system. From FY2021, the basic part to support the expansion and maintenance of the registry and utilization research will be funded by the Intramural Research Grant, while utilization research will be funded by AMED research funds. This year, efforts were

made to increase the number of entries and the number of participating facilities, and to build a system to support utilization research. The number of patients who have given informed consent was 938 while the number of patients who have actually completed the basic information (nearly medical record information) was 444. Males and females were 39% and 61%, respectively, and the age distribution was almost normal, with the largest number of patients in their 40s. With regards to disease classification, schizophrenia was the most common. In addition, one application for utilization research (“Examination of prognosis and outcome prediction in a registry of psychiatric disorders and examination of new analysis methods”) was received, and the Information Provision Review Committee was convened on 19th April, which was approved). In consideration of the burden on other medical institutions outside of academia, we narrowed down the required items among the items of basic information.

4. Imaging biomarker research

As of March 2022, we performed NIRS and MRI with 224 patients, and cerebrospinal fluid (CSF) examination was performed with the 133 patients. The SCID-I diagnosis was 40.36% for major depressive disorder (MDD), 21.52% for schizophrenia (Sc), 22.42% for bipolar disorder (BP), and 17.49% for other diseases. We evaluated the relationships between brain microstructural features and causality orientation in patients with Sc, MDD, and BD by diffusional kurtosis imaging (DKI) techniques. Examination of commonalities in Sc, MDD, and BP showed potential biomarkers on MRI. This may lead to the discovery of new biomarkers for psychiatric clinical research.

5. Cognitive impairment in patients with schizophrenia

Schizophrenia patients elicit a wide range of psychopathology, including psychotic symptoms, mood symptoms, and cognitive impairment. In a previous open trial, we demonstrated that transcranial direct current stimulation (tDCS) improved cognition and functional capacity in 28 patients with schizophrenia. However, since it was a pilot study, a controlled trial is needed. Therefore, we conduct a randomized controlled trial designed to evaluate the effect of tDCS on functional capacity in patients with schizophrenia. This is a two-arm, parallel-design, randomized controlled trial, in which patients and assessors will be blinded. Patients meeting DSM-5 criteria for schizophrenia are enrolled and randomized to receive either active or sham stimulation (with 10 sessions in five consecutive days). Functional capacity is evaluated by the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief as primary outcome. Cognition, as measured by the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, and psychotic symptoms, as measured by the Positive and Negative Syndrome Scale, are also evaluated. Data are collected at baseline, immediately after the last stimulation, and 1 and 2 months thereafter. If active stimulation elicits greater effects compared with those of sham stimulation, it may add to the efforts to improve functional outcomes by neuromodulation in patients with schizophrenia.

6. Research on the optimization of sleep and circadian physiology

Abnormalities in sleep and biological rhythms are highly prevalent in mental disorders, particularly mood disorders. Evidence has provided support for the notion that the relationship between mood disorders and sleep and circadian alterations is bidirectional, thus suggesting that the optimization of sleep and circadian physiology could ameliorate the pathophysiology of mood disorders. This study aimed 1) to assess the clinical efficacy of wake therapy, formerly called therapeutic sleep deprivation, and 2) to develop clinically relevant circadian markers in mood disorders. A treatment protocol was developed, approved by the ethics committee, and a system for implementation was established in our inpatient setting. In addition, using existing data, we found that depressive cognition (e.g., tendency toward self-blame, hopelessness) was associated with a trait-like characteristic of time perception independently of depression severity, treatment response, and general cognition in depressed bipolar patients. The development of sleep and biological rhythm indices is expected to facilitate understanding of the pathophysiology and development of treatment in mood disorders.

7. Translational research on gamma oscillation and non-REM sleep spindle

Psychiatric and neurological disorders are thought to be caused by various environmental and genetic risk factors, and have a variety of symptoms. However, it is known that different psychiatric and neurological disorders share common symptoms and dysfunctions. For example, cognitive dysfunction is observed in schizophrenia, Alzheimer's disease, and intellectual disability. This suggests the possibility of common dysfunction, i.e., abnormal neuronal circuitry, among different psychiatric and neurological disorders that are classified as different syndromes. In this project, we will clarify whether abnormalities of gamma oscillation and non-REM sleep spindle, which are commonly observed in these disorders, are observed in already established animal models as reported in clinical studies. Furthermore, we will search for therapeutic targets by clarifying the pathophysiology of these abnormal neuronal circuits in model mice.

8. Development of objective and scientific diagnostic methods in Psychiatry

Diagnosis of psychiatric disorders is based on the physician's evaluation of symptoms based on an interview. The biological validity of this method is not guaranteed at all, and the development of objective and scientific diagnostic methods is desired. In this subproject, we will examine biological measures related to psychotic symptoms rather than conventional diagnostic categories. Patient stratification will be performed and new diagnostic criteria will be developed. By clarifying the pathological mechanisms of the stratified patients, we aim to contribute to the development of new treatments. Patients with psychotic symptoms will be stratified by biological measures such as cognitive function and eye movements.

Data of 60 patients with schizophrenia were collected using PANSS to assess psychotic symptoms,

cognitive functions such as Wechsler intelligence test, eye movements such as free viewing task, smooth pursuit task, and gazing task, three-dimensional brain structure images, diffusion tensor images, and resting-state functional MRI images. In addition, a database of existing schizophrenia patient data is being constructed for this analysis. Regarding subcortical volume in schizophrenia, a meta-analysis of 4568 cases by ENIGMA, an international neuroimaging consortium, in 2016 reported a decrease in hippocampal volume and other areas and an increase in globus pallidus volume and other areas. In the same year, a meta-analysis of 2564 cases by COCORO, a Japanese multicenter consortium for biological psychiatry, confirmed the reproducibility of the findings. Thus, subcortical regions also play an important role in schizophrenia. We examined the association between psychotic symptoms and subcortical volume. Preliminary analysis revealed a positive correlation between globus pallidus volume and psychotic symptoms. The finding of an association between the globus pallidus volume, which is found to be increased in schizophrenia, and psychotic symptoms may be useful in the stratification of schizophrenia.

9. Research of biomarkers using cerebrospinal fluid samples

In this sub-project, we aim to develop a biomarker of psychiatric disorders using cerebrospinal fluid (CSF) samples. CSF samples from patients with schizophrenia, depression and bipolar disorder, and healthy controls were collected and stored in NCNP biobank together with cross-disease psychological assessments. CSF levels of the proteins and metabolites were measured using e.g., high sensitive multiplex immunoassays or high performance liquid chromatography. We also conducted joint research using those bioresources with multiple researchers inside and outside the NCNP. As a result, we obtained 24 CSF samples in this fiscal year (total 1392). We also obtained blood samples from 109 schizophrenia, 102 depression, 52 bipolar disorder, and 99 healthy controls. Using those samples, we found that the increase in the levels of vascular endothelial growth factor in the CSF of depressive patients and was negatively associated with brain-blood-barrier integrity (Matsuno et al., under review). In collaboration with the National Institute of Health Sciences, we revealed the lipid profile correlation between CSF and plasma samples using hydrophobic metabolome analysis and CSF samples of healthy controls (Saito et al., 2021). In a joint study with the Kure Medical Center, we found that the levels of lysophosphatidic acid docosahexaenoic acid were reduced in the CSF samples of depression and schizophrenia (Omori et al., 2021). Also, we found that the CSF levels of soluble APP- α and APP- β were increased in mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease compared to other type of MCI (Araki et al., 2021). Thus, we found several promising candidate biomarkers for psychiatric disorders. Further analyses and verification are required for the development of practical biomarkers.