

## 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 病院精神診療部

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 精神疾患レジストリに登録する計画とした。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った。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

【標的探索シーズについて】

(中込、橋本、野田、服部)

\*精神疾患レジストリには 1370 例が登録された。2023 年 1 月には新たに 5 機関が参加した。現在、106 例についてウェアラブルデバイス(Fitbit)を用いた検討を進めている。

\*生物学的評価指標による層別化研究では、276 例の統合失調症患者において、精神病症状と淡蒼球体積の正の相関を見出した(Ito, 2022)。

\*Negative Valence System (NVS:負の感情価)研究について 245 例より同意を得た。CSF サンプルの

収集率も 53.5%と高く、NCNP の研究上の強みとなっている。現在、血中 IL-6 値と右側坐核容積の関連に注目して検討している。

\* CSF 分子解析について患者 37 例と健常 70 例を追加解析したところ、特定アミノ酸亢進群の再現を確認した。また新たに特定サイトカイン亢進群も見出した。今後は、CSF 分子亜型候補については血液解析も行うことで全身性か中枢性か明らかにしたい。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 (Matsuno, 2022)。

#### 【評価指標シーズについて】

(野田、吉池、三輪)

\* ECT 前後での炎症性 PET 計測を 8 名の患者で終了した。予備的解析の結果、ECT 後にミクログリア活性の上昇傾向が認められた。

\* 反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の抗うつ効果と時間認知との関連研究には、目標 20 名中 10 名の登録を得た。覚醒療法の検証試験では、患者 1 名についてフィジビリティを確認した。時間認知特性については、うつ症状との関連を発見し報告することができた (Yoshiike, 2022)。

\* マウスを用いてノンレム睡眠スピンドル波異常の確認を行った。また、蝸牛遅延特性に基づく刺激プロトコルを用いた聴性定常反応 ASSR を開発し、検出力を大幅に改善することができた (Fujiyama, 2022)。今後、ヒトデータを用いた脳波解析に向けて準備を進めている。

#### 【治療介入法シーズについて】

(山田、住吉、野田)

\* 幼少期ストレスがマウスの情動行動と内側/外側 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 (Kuniishi, 2022)。さらに、非臨床研究の成果に基づき、「経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) による内側 OFC 活性化」及び「経頭蓋磁気刺激 (TMS) による外側 OFC 抑制」という 2 つの作業仮説を立案し、順次、特定臨床研究プロトコルの

策定を進めている。

\* 経皮的耳介迷走神経刺激 (taVNS) 研究では、ドイツより未承認医療機器であるデバイスを輸入し、特定臨床研究を開始した。また、マウスの taVNS モデルを確立し情動行動評価を進めている。

\* 特定臨床研究 (SEDICS study) を完遂し、左側上側頭回 tDCS による統合失調症患者の社会認知機能の改善効果を世界で初めて報告した (Yamada, 2022)。

\* ウイルス感染後遺症抑制剤について知的財産権を出願した。

## 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、COVID-19 蔓延状況下にあっては、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。NCNP 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必要がある。

## 6. 研究成果

1. Fujita Y et al., Reduced homovanillic acid, SDF-1  $\alpha$ , and SCGF-  $\beta$  levels in cerebrospinal fluid are related to depressive states in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 28: kead091, 2023.
2. Nakatsu D et al., BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients'

- iPSCs in senescence-related conditions. *Stem Cell Reports*. 18(3): 688–705, 2023.
3. Ota M. et al. Similar correlation between the causality orientation and regional brain structures in psychiatric disorders revealed by diffusional kurtosis imaging. *Neurocase*. NCS-OA 23-014, 2023.
  4. Kuniishi H, Nakatake Y, Sekiguchi M, Yamada M. Adolescent social isolation induces distinct changes in the medial and lateral OFC-BLA synapse and social and emotional alterations in adult mice. *Neuropsychopharmacology*. 47(9): 1597–1607, 2022.
  5. Matsuno H, Tsuchimine S, O’Hashi K, Sakai K, Hattori K, Hidese S, Nakajima S, Chiba S, Yoshimura A, Fukuzato N, Kando M, Tatsumi M, Ogawa S, Ichinohe N, Kunugi H, Sohya K. Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression. *Mol Psychiatry* 27(9): 3822–3832, 2022.
  6. Takamatsu G et al., Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of SPOCD1 gene in the 1p36–35 susceptibility locus. *J Affect Disord*. 310: 96–105, 2022.
  7. Ito S, Miura K, Miyayama M, Matsumoto J, Fukunaga M, Ishimaru K, Fujimoto M, Yasuda Y, Watanabe Y, Hashimoto R. Association between globus pallidus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76(11): 602–603, 2022.
  8. Yoshiike T, Melloni EMT, Dallaspezia S, Yamada N, Kuriyama K, Benedetti F. Depressive cognitive style relates to an individual trait of time perception in bipolar depression: A preliminary study. *J Affect Disord Rep* 9: 100363, 2022.
  9. Fujiyama T, Takenaka H, Asano F, Miyanishi K, Hotta-Hirashima N, Ishikawa Y, Kanno S, Seoane-Collazo P, Miwa H, Hoshino M, Yanagisawa M, Funato H: Mice lacking cerebellar cortex and related structures show a decrease in slow-wave activity with normal non-REM sleep amount and sleep homeostasis. *Front Behav Neurosci*. 16:910461, 2022
  10. Yamada Y, Sueyoshi K, Yokoi Y, Inagawa T, Hirabayashi N, Oi H, Shirama A, Sumiyoshi T: Transcranial direct current stimulation on the left superior temporal sulcus improves social cognition in schizophrenia: An open-label study. *Front Psychiat* 13: 862814, 2022.
  11. Hirai Sayaka, Miwa Hideki, Shimbo Hiroko, Nakajima Keisuke, Kondo Masahiro, Tanaka Tomoko, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Hirai Shinobu, Okado Haruo. The mouse model of intellectual disability by ZBTB18/RP58 haploinsufficiency shows cognitive dysfunction with synaptic impairment. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-023-01941-3, 2022
  12. 國石 洋, 山田光彦: 思春期の社会的経験剥奪による眼窩前頭皮質-扁桃体経路の小領域特異的なシナプス機能変化. *日薬理誌* (158): 47–50, 2023.
  13. 中武優子, 古家宏樹, 山田光彦: マウスの社会的敗北場面を利用した心理的ストレス負荷モデル. *日薬理誌* (158): 39–42, 2023.
  14. 服部功太郎、精神科領域における脳脊髄液検査の意義、*臨床精神医学*、51(5): 541–547, 2022.
  15. 中込和幸、小居秀紀. 精神疾患レジストリ. レジストリ研究により可能となる精神疾患の新しい診断法・治療法. *精神医学の基盤[6]精神医学を基礎づける疫学研究と臨床研究*. 古川壽亮, 川上憲人責任編集, 山脇成人, 神庭重信総監修, 学樹書院, 東京, pp.80–94, 2022.

# 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. 思春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。ヒトの脳画像研究では、眼窩前頭皮質の内側領域はポジティブな情動に、反対に眼窩前頭皮質の外側領域はネガティブな情動の処理に関わることが推測されている。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、思春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、心身関連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。他の分担研究者らとともに、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ている。

### 【結果と考察】

1. 思春期マウスを隔離飼育することで他個体とのコミュニケーションを剥奪した結果、隔離飼育されたマウスでは、成熟後に、他個体に対する社会行動の低下と、逃避不可能なストレス状況における受動的ストレス対処の増加(強制水泳試験、尾懸垂試験における無動)などの行動異常が観察された。

興味深いことに、思春期に隔離飼育されたマウスでは、内側眼窩前頭皮質から扁桃体に投射するシナプスにおいては、興奮性伝達におけるAMPA受容体由来電流成分の低下が成熟後に観察された。一方、外側眼窩前頭皮質から扁桃体への投射シナプスでは反対に、AMPA受容体電流成分の増加が観察された。これらの結果は、思春期の社会隔離は内側眼窩前頭皮質-扁桃体シナプスでは興奮性シナプス伝達効率の低下を引き起こす一方で、外側眼窩前頭皮質-扁桃体シナプスでは伝達効率の増加をもたらすことを示唆している。

次に、通常のコロニー飼育で育ったマウスの内側眼窩前頭皮質-扁桃体経路のシナプス伝達を人為的に抑制すると、隔離飼育されたマウスと同様に社会性の低下が観察された。対して、隔離飼育されたマウスのシナプス伝達を活性化すると、隔離によって低下していた社会性がコロニー飼育マウスと同じ程度に回復した。一方、外側眼窩前頭皮質-扁桃体経路の神経伝達をコロニー飼育マウスで人為的に活性化した場合、隔離飼育されたマウスと同様に受動的ストレス対処行動が増加した。反対に、隔離飼育されたマウスにおいてこの回路の伝達を抑制した場合、隔離によって増加していた受動的ストレス対処行動が、コロニー飼育マウスと同じ程度に

回復した。

以上より、思春期の隔離飼育が、内側眼窩前頭皮質-扁桃体の神経伝達に影響して社会性の異常を引き起こすとともに、外側眼窩前頭皮質-扁桃体経路にも影響して受動的ストレス対処の変化をもたらすことが明らかとなった。

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。令和4年度は、経皮的耳介迷走神経刺激 (taVNS) 研究では、ドイツより未承認医療機器であるデバイスを輸入し、行動医学研究部の関口敦室長らとの共同研究として、特定臨床研究「健常成人を対象とした経皮的耳介迷走神経刺激の客観的評価指標の探索」(taVNS first 試験: jRCTs032220332) を、NCNP 病院において実施した。この研究は、健常成人を対象に、クロスオーバーデザインによるランダム化比較試験を行い、taVNS の客観的評価指標について探索的に検討することを目的としている。本研究の成果として、将来、患者を対象とした効果検証試験を実施するために必須となる予備的データを得ることが可能となる。

#### 【参考文献】

1. Kuniishi H, Nakatake Y, Sekiguchi M, Yamada M: Adolescent social isolation induces distinct changes in the medial and lateral OFC-BLA synapse and social and emotional alterations in adult mice. *Neuropsychopharmacology*. 47(9): 1597-1607, 2022.
2. 中武優子, 古家宏樹, 山田光彦: マウスの社会的敗北場面を利用した心理的ストレス負荷モデル. *日薬理誌* (158): 39-42, 2023.
3. 國石 洋, 山田光彦: 思春期の社会的経験剥奪による眼窩前頭皮質-扁桃体経路の小領域特異的なシナプス機能変化. *日薬理誌* (158): 47-50, 2023.

## 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している。

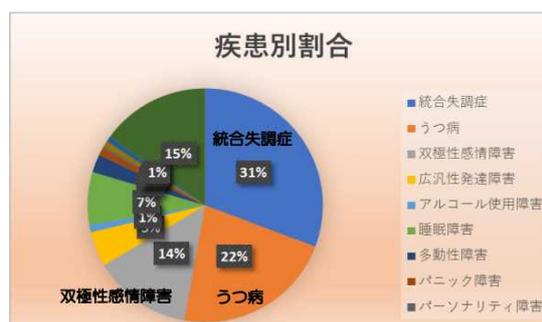
### 【方法】

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16大学が分担研究機関として参加しており、うち12大学から患者のエントリーを受けており、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】

2023年3月31日時点で登録者は1550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1021名であった。疾患別割合は下記のとおりで、統合失調症が最も多かった。



また、小児患者の受け入れを開始するために、評価項目の選定を行い、システムを作成した。その他、画像データベースIBISS(Integrative Brain Imaging Support System)を用いて、DICOMのヘッダ部分の読み込みによる撮像条件の確認や医療的なQC(Quality check)が自動的に行えるシステムを構築した。

### 【考察】

コロナ禍のもとで、登録者数は1500名を超えたことは評価できると思われる。また、基本情報(第1層情報)の入力が確認できた患者数も

約 2/3 を占め、第 1 層情報の項目数を絞ったため、入力が円滑に進められるようになったと推測される。引き続きデータ入力支援のための人材派遣を要するか否か注意深く見守る必要がある。

近年、レジストリデータ等の RWD (Real World Data) を薬事承認に用いる方針を国も示している。そこで、今後、薬事承認に耐えうる特定臨床研究で得られたデータを、risk-based monitoring の考え方を取り入れて、適正な品質の下で管理するスペースや体制の作成を目指す。

#### 【結論】

2023 年度は、コロナ禍による研究活動の制限が緩和されると予想される。アカデミア以外の医療機関にも参加を促していく。また、薬事承認に耐えうるデータを受け入れるスペースの作成が喫緊の課題となる。

#### 【参考文献】

中込和幸、小居秀紀. 精神疾患レジストリ. レジストリ研究により可能となる精神疾患の新しい診断法・治療法. 精神医学の基盤[6]精神医学を基礎づける疫学研究と臨床研究. 古川壽亮, 川上憲人責任編集, 山脇成人, 神庭重信総監修, 学樹書院, 東京, pp.80-94, 2022.

## 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

### 【緒言】

これまで米国 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】

研究対象者は、NCNP 病院に通院もしくは入院している統合失調症、うつ病、双極性障害の患者である。文書および口頭にて研究参加の説明、同意を取得し、生理検査、臨床検査および各種心理検査を実施した。また、ECT や rTMS 施行患者に対しては、治療前後に評価を行い治療効果について検討した。評価項目は以下の通りである。

#### デモグラフィックデータ

年齢、性別、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

MRI (DTI, ASL など)、PET、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、髄液・血液など

※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 (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、248 名から同意を取得し、233 名のデータを収集した。疾患横断的なバイオマーカーとしては、光トポグラフィー検査で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、MRI の解析では、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認められた (Ota et al.,2023)。さらに、バイオバンクとの連携にて髄液中のバイクラスタ解析で特徴的なクラスタが抽出された(特定アミノ酸高値群、特定サイトカイン高値群)。そのうち特定アミノ酸高値群においては、言語理解が高い一方、ソーシャルスキルに乏しい傾向が見出された。引き続き、検討を続けていく。

#### (2) 治療効果

ECT の作用機序および治療効果について、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。治療前後で PET 検査が完了しているデータ 8 例 (MDD:5

例、Sz:2 例、BP:1 例)を解析したところ、ミクログリア活性が上昇し、特に MDD において SUVr(関心領域の SUV/左心室の SUV)の上昇幅が大きいことが示唆された(沖田ら、2022)。また、治療の前後で HAM-D、MADRS は改善しているが、BACS 等の認知機能は治療後にやや低下するも、1ヶ月後、半年後で改善が見られている。現在12例の計測が完了しており、脳内の神経炎症レベルとの関連や、中長期的な変化についての探索的検討が期待される。

#### 【結論】

疾患横断的なバイオマーカー候補として、構造 MRI から抽出された。治療効果については炎症性仮説の確認としてミクログリア活性から検討を始めている。地道に症例を蓄積して検討する。

#### 【参考文献】

Ota M. et al. Similar correlation between the causality orientation and regional brain structures in psychiatric disorders revealed by diffusional kurtosis imaging. *Neurocase*. NCS-OA 23-014, 2023.

## 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】

2022 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継続した。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】

2022 年度末の時点で、目標症例数 50 名中 28 名の被験者のランダム化が行われている。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。

さらに、左側上側頭溝への tDCS 陽極刺激が、統合失調症患者の社会認知 (Social Cognition Screening Questionnaire で測定) を改善することを、初めて確認した (Yamada et al. *Front Psychiatry* 2022)。

### 【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 8:233.
2. Yamada Y, Sueyoshi K, Yokoi Y, Inagawa T, Hirabayashi N, Oi H, Shirama A, Sumiyoshi T: Transcranial direct current stimulation on the left superior temporal sulcus improves social cognition in schizophrenia: An open-label study. *Front Psychiatry* 2022 13:862814.

## 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、その重症度、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。

### 【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。しかし、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) 倫理審査委員会承認、JRCT 登録を経て、当院入院病床での実施体制を整備し、うつ病患者 2 例において覚醒療法を実施した。いずれの症例でも即時抗うつ効果とともに、不眠や睡眠・覚醒リズムの是正作用も認められた。今後、症例を蓄積する(目標 20 例)。

2) 簡便に利用可能であり、覚醒療法の治療効果との関連が知られる時間認知が抑うつの中核的認知構造と関連することを見出し国際誌に報告した。反復性経頭蓋磁気刺激法の抗うつ効果と時間認知の関連を検討するため、14 例(目標 20 例)の登録を完了した。既存データを用いて簡易脳波計による脳波指標と覚醒療法の治療効果の関連を検討したところ、治療前レム睡眠出現率が高いほど無反応率が高く(OR 1.30, 95%CI 1.01-1.66,  $p=0.038$ )、寛解群では中途覚醒が治療後に有意に減少した( $F=3.65$ ,  $p=0.035$ )。

### 【結論】

睡眠・概日リズム異常は気分障害の重要な行動特徴であり、新たな治療標的としての意義が示唆され、気分障害の病態理解および治療法開発の促進が期待される。

### 【参考文献】

1. Crouse, J J, et al. Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention. *The Lancet Psychiatry* 8: 813-823, 2021.
2. 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.

## 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】

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。これは、異なる症候群に分類されている精神・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検証する。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】

精神疾患(統合失調症・自閉症スペクトラム障害)のモデルマウスに関して、それぞれ複数のラインを用いてガンマ帯域オシレーション及びノンレム睡眠スピンドル波異常の検証を行う。また、これらの生理学的指標の責任神経回路を同定する。ノンレム睡眠スピンドル波検出による精神疾患の層別化について臨床研究に適用できるように検出スクリプトのパラメータ設定をヒト脳波用に再設定および改良を行った。

### 【結果】

GABA 作動性ニューロンのサブクラスの1つであるパルブアルブミン(PV)陽性 GABA ニューロンにおいて、抑制性神経伝達物質 GABA

の合成酵素 GAD67 を欠損させた PV-GAD67 KO マウスを統合失調症モデルマウスとして、AUTS2 欠損マウス(AUTS2は自閉症スペクトラム障害関連遺伝子)および胎生期バルプロ酸投与モデルを自閉症スペクトラム障害モデルマウスとして、ネジ電極を留置して脳波測定を行い、ガンマオシレーションやノンレム睡眠スピンドル波の計測・解析を行った。ガンマ帯域オシレーション計測に際しては、聴性定常反応 ASSR によりクリック音を用いたプロトコルを使用した。より効果的に位相同期(Phase locking)を計測するためにプロトコルの改良の必要があるという結論に達した。そこで、蝸牛遅延特性に基づく刺激プロトコルを用いた検出プロトコルの開発を進めている。

所有しているノンレムスピンドル波検出スクリプトはマウスに適用するためにパラメータを設定してある。臨床研究に用いるためにヒト用にパラメータを設定する必要があり、ヒトの脳波データを入手・改良するように手配を進めている。

### 【考察】

統合失調症および自閉症スペクトラム障害モデルマウスにおいて共通する生理学的指標の異常が観察されつつある。今後はこれらの生理学的指標を生じている神経回路に焦点を絞り、どのような分子・神経メカニズムの異常が原因であるか、治療標的分子の探索を行うことが必要であり、今後の研究計画として実行していく予定である。さらに、モデル動物の種類もさらに追加していき、研究成果のガン牽制あるいは差異も明らかにしていく必要があると考えている。

### 【結論】

統合失調症および自閉症スペクトラム障害モ

デルマウスにおいて共通する生理学的指標の異常が観察されつつある。このことは異なる疾患群でも共通する異常神経回路が存在し、それを原因とする症状があることを示唆するため、異なる精神疾患群でも共通する異常神経回路を標的とした治療標的分子の探索およびそれに基づいた治療薬の開発が強く期待される。

**【参考文献】**

Hirai Sayaka, Miwa Hideki, Shimbo Hiroko, Nakajima Keisuke, Kondo Masahiro, Tanaka Tomoko, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Hirai Shinobu, Okado Haruo. The mouse model of intellectual disability by ZBTB18/RP58 haploinsufficiency shows cognitive dysfunction with synaptic impairment. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-023-01941-3. 2022

## 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、精神疾患 81 例と健常者 81 例について、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、276 例の統合失調症患者において PANSS にて測定した精神病症状と淡蒼球体積の関連を検討した。その結果、右の淡蒼球体積と陽性症状との間に正の相関が得られることが見いだされた( $r=0.185$ ,  $p=0.0023$ )。一方で、陰性症状と総合精神病理尺度とは有意な相関は認められなかった。また、陽性症状は、尾状核や被殻などの他の大脳皮質下体積との相関は認められなかった。

### 【考察】

本研究においては、統合失調症の淡蒼球体積において、精神病症状との関連が認められた。この結果は、Psychiatry Clinical Neuroscience 誌に掲載された。淡蒼球体積は、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及び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おいて健常者よりも大きいことが示されている。よって、精神病症状が、大脳皮質下体積の中で統合失調症にて増大が認められ

ている淡蒼球体積において特異的に関連が認められたと考えられる。

**【結論】**

淡蒼球体積が統合失調症の層別化に役立つ可能性があることを示唆すると考えられる。

**【参考文献】**

1) Ito S, Miura K, Miyayama M, Matsumoto J,

Fukunaga M, Ishimaru K, Fujimoto M, Yasuda Y, Watanabe Y, Hashimoto R. Association between globus pallidus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76(11): 602-603, 2022.

## 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 18 検体が追加され累計 1,410 検体となった。血液検体については、統合失調症 101、うつ病 145、双極性障害 44、健常対照 101 今年度収集した。

#### ② 精神疾患の Negative Valence System を反映した CSF バイオマーカーの開発

本研究班で連携して収集した CSF 37 例および健常 70 例を追加で解析し、前年度までに見出していた特定アミノ酸亢進群の再現を確認した。また新たに炎症性サイトカイン亢進群も見出し、それぞれの臨床的特徴を明らかにした。NVS の CSF 分子亜型候補については血液解析も行うことで全身性か中枢性か明らかにする予定である。

#### ③ うつ病モデルマウスにおける血管脳関門の解析

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 ならびに血液の分子解析、慢性拘束うつ病モデルマウスを用いた実験等を行い、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(文献 1)。

#### ④ 双極性障害の遺伝子解析

琉球大学との共同研究により、同学が双極性障害家系の全ゲノム解析で見出したレアバリエントを NCNP 内の 3000 例で解析し疾患との関連を解析した(文献 2)

#### ⑤ 膠原病・脳神経疾患研究への貢献

本研究で収集された健常 CSF が脳神経疾患研究においても対照として近年さかんに用いられている。今年度は産業医大との共同研究により SLE 精神病の CSF マーカーや(文献 3)、東京工業大学との共同研究によりアルツハイマー病 (AD) の細胞新生を阻害する分子 BMP4 が AD 患者 CSF で亢進していること(文献 4)を見出す等の成果が得られた。

#### ② 精神疾患 CSF 収集の国内普及

今年度は帝京大学精神神経科学講座の医師一名に腰椎穿刺の研修を行った。また、国内の精神科領域で CSF 検査・研究を推進する目的で、現行の検査や研究、採取法を紹介した(文献 5)。

### 【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 CSF 解析と疾患横断の評価により、精神疾患の亜型候補マーカーが得られた。うつ病の一部で生じる BBB 障害とストレス、および結果としてのうつ症状とを結びつける所見が動物実験で得られた。引き続き、得られたリソースやデータを元に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. Matsuno H et al., Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression. Mol Psychiatry.

- 27(9): 3822–3832, 2022.
2. Takamatsu G et al., Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of SPOCD1 gene in the 1p36–35 susceptibility locus. *J Affect Disord.* 310: 96–105, 2022.
  3. Fujita Y et al., Reduced homovanillic acid, SDF-1  $\alpha$ , and SCGF-  $\beta$  levels in cerebrospinal fluid are related to depressive states in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 28:kead091, 2023.
  4. Nakatsu D et al., BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. *Stem Cell Reports.* 18(3): 688–705, 2023.
  5. 服部功太郎、精神科領域における脳脊髄液検査の意義、*臨床精神医学*、51(5): 541–547, 2022.

## 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 isolation is associated with social and emotional problems in adulthood. Recently, the orbitofrontal cortex (OFC) and basolateral amygdala (BLA) have been highlighted as key nodes for social and emotional functions. Therefore, we hypothesize that early social deprivation disrupts the information processing in the OFC–BLA pathway and leads to social and emotional dysfunction. In this study, we examined the effects of adolescent social isolation on the OFC–BLA synaptic transmission by optogenetic and whole-cell patch-clamp methods in adult mice. Our results suggest that adolescent social isolation induces distinct postsynaptic changes in the medial OFC–BLA and lateral OFC–BLA synapses, and these changes may separately contribute to abnormalities in social and emotional development.

## 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. The system was established with research funding (FY2018–2020) from AMED. From FY2021, the basic part to support the expansion and maintenance of the registry will be funded by the Intramural Research Grant, while

the utilization research will be funded by AMED research funding. This year, efforts were made to increase the number of registrations and the number of participating institutions, and to establish a system to support utilization research. The number of patients who gave informed consent was 1550 while the number of patients who had actually completed the input of clinical information was 1021. In terms of disease classification, schizophrenia was the most common. In addition, scoring items were selected and a system was created to begin accepting pediatric patients. Other systems were created using the IBISS (Integrative Brain Imaging Support System) image database to automatically check imaging conditions by reading the DICOM header and perform medical QC. In recent years, the national government has also indicated a policy of using real-world data (RWD), such as registry data, for regulatory approval. Therefore, we aim to create a space and system to manage data from specific clinical trials that can withstand regulatory approval in the future with appropriate quality, incorporating the concept of risk-based monitoring.

#### 4. A study of biomarkers for neuromodulation using brain neuroimaging

In this study, we evaluated the relationships between brain microstructural features and causality orientation in patients with schizophrenia, major depressive disorder (MDD), and bipolar disorder (BD) by diffusional kurtosis imaging (DKI) techniques. Examination of commonalities in schizophrenia, MDD, and BP showed potential biomarkers on MRI. For confirmation of therapeutic effect and predictors, inflammatory PET, which can measure microglial activity, can be expected to progress in the future because it can confirm the inflammatory hypothesis and examine changes due to treatment. Analysis of the 8 patients (MDD: 5, Sz: 2, BP: 1) for which completed pre and post treatment PET scan revealed that microglial activity significantly increased in MDD. These 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. Functional capacity is defined as the ability to perform everyday living skills, which is linked to cognition and real-world functional outcome. In a previous open trial, we demonstrated that transcranial direct current stimulation (tDCS), one of the neuromodulation methods, 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. A bidirectional relationship has been proposed between mood disorders and sleep/circadian alterations, suggesting that the optimization of sleep and circadian physiology could ameliorate the pathophysiology of mood disorders. This study aimed to assess the clinical efficacy of chronotherapeutic treatment (wake therapy) and to develop clinically relevant sleep/circadian markers in mood disorders. In two depressed patients who were administered wake therapy (three cycles of total sleep deprivation and recovery sleep) in one week, we preliminarily found an acute antidepressant effect. In addition, in 14 depressed patients who received repetitive transcranial magnetic stimulation over four weeks, we preliminarily found an association between short-interval time perception and antidepressant response. Moreover, using existing data, we found an association between the baseline rate of rapid eye movement sleep and the antidepressant effect of wake therapy in 31 bipolar depressed patients. The development of sleep and biological rhythm indices is expected to facilitate an understanding of the pathophysiology and development of treatments for mood disorders.

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

It is known that common symptoms and functional impairments are observed across different neuropsychiatric disorders. This suggests that different neuropsychiatric disorder might share common functional impairments, such as neural circuit abnormalities. In this study, we will investigate whether abnormalities in  $\gamma$  oscillations and non-REM sleep spindle wave are observed in established schizophrenia and autism spectrum disorder model mice.

#### 8. Association between globus pallidus volume and positive symptoms in schizophrenia

Subcortical structures, such as the basal ganglia and thalamus, have been implicated in the psychiatric symptoms of schizophrenia. Among them, the globus pallidus has long been the focus of attention. A large-scale multi-site study demonstrated larger volumes of the left and right globus pallidus in patients with schizophrenia than in healthy controls and schizophrenia-specific leftward asymmetry in the pallidum volume. However, the relationship between the globus pallidus and symptom severity remains unclear. The present study examined the association between structural aspects of the globus pallidus and symptom severity in patients with schizophrenia.

The analysis included 276 patients with schizophrenia. We used the Positive and Negative Syndrome Scale to assess symptom severity, and the volume of the globus pallidus was calculated by FreeSurfer 5.3 software. This study was approved by the Research Ethics Committee of the National Center of Neurology and Psychiatry and Osaka University and was conducted following the provisions of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

Partial correlation analysis, controlling for age, sex, intracranial volume, and MRI scanner, demonstrated a positive correlation between positive symptoms and the right pallidal volume even after Bonferroni correction ( $r = 0.185$ ,  $p = 2.27 \times 10^{-3}$ ). An additional analysis further controlling for chlorpromazine equivalents showed that the right pallidal volume was still correlated with positive symptom severity ( $r = 0.163$ ,  $p = 7.45 \times 10^{-3}$ ). The present findings suggest that patients with a larger volume of the right globus pallidus have more severe positive symptoms. The limitation is that this is a cross-sectional study, and the causal relationships between globus pallidus volume and positive symptoms is unknown. Furthermore, the correlation between globus pallidus volume and symptom severity was weak, suggesting that symptom severity might also be explained by other brain features. Future studies should be designed to resolve these points.

#### 9. Biobanking of cerebrospinal fluid samples, and biomarker development of psychiatric disorders

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 18 CSF samples in this fiscal year (total 1410). We also obtained blood samples from 101 schizophrenia, 145 depression, 44 bipolar disorder, and 101 healthy controls, this year. Using those samples, (1) we confirmed two clusters of the patients based on CSF molecules and found several psychological features of those subsets. (2) Found brain-blood barrier integrity is associated with blood VEGF levels (Matsuno et al., 2022). (3) In collaboration with the University of the Ryukyus, using total 3000 psychiatric case and controls, we analyzed several rare-genetic variants found in a bipolar disorder pedigree. (4) A joint study with the Tokyo Institute of Technology found that the molecule BMP4, which inhibits neural regeneration, is elevated in the CSF of patients with Alzheimer's disease. (5) We also introduced current tests, studies, and collection methods with the aim of promoting CSF testing and research in psychiatry in Japan. Thus, we found several promising candidate biomarkers for psychiatric disorders. Further analyses and verification are required for the development of practical biomarkers.