30-1

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

中込和幸

統括研究報告

１．研究委目的

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（2018 年度～2019 年度）

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

橋本亮太　国立精神・神経医療研究センター（2020 年度）

服部功太郎　国立精神・神経医療研究センター（2020 年度）

３．研究成果

【基礎研究】

a. 実験動物を利用したオプトジェ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によって、ストレスによりマウスの眼窩前頭皮質（OFC）-基底外側核（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。

b. 上記に関連して BLA は、デルタ受容体アゴニストの恐怖記憶の消去学習促進において重要な役割を果たすことを示した。

c. 痛みや外傷等を伴わない「ストレス場面の目撃」によって、マウスがストレス反応を示し、その繰り返し提示により、報酬感受性が低下することから、社会的敗北ストレス（SDS）のモデルとなることを示した。さらに SDS モデルを用いて ROCK 阻害薬ファスジル（脳血管攣縮の治療薬として承認）の抗ストレス効果を明らかにした。

【既存試料を用いたヒトバイオマーカー】

d. 脳脊髄液（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、未投薬大うつ病性障害患者の CSF において HVA の低下は認められるが、5-HIAA や MHPG は健常者と比較して有意差がないことを見出した。

e. すでに統合失調症患者や大うつ病性障害患者の CSF 中の IL-6 が上昇していることを報告したが、IL-6 抗体が高脂肪食で惹起されたマウスの感覚運動ゲイティング障害を抑制することを見出し、統合失調症にも IL-6 抗体が有効である可能性を示唆する結果を得た。

f. 炎症関連分子、神経可塑性関連分子について、多数サンプルでマルチプレックスイムノアッセイを用いて多分子同時測定を行った。その結果、炎症関連分子では、soluble CD30 が統合失調症で、IFN-β(IL-6 とほぼ同義)が統合失調症・双極性障害・大うつ病性障害で上昇していた。

g. 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、陰性症状が強い統合失調症患者では CRH が低下していることを見出した。

h. 神経可塑性関連分子では、APP および GDNF が統合失調症で、APP および NCAM-1

が双極性障害で減少していた。
i. proBDNF から mature BDNF（mBDNF）にプロセシングされる際に mBDNF と同量産生される BNNF pro-peptide（BDNFpp）を測定し、大うつ病性障害患者の CSF 中では健常者と比較して有意に減少していることを報告した。
j. すでに統合失調症、うつ病で異常高値を示す割合が高いことを報告した CSF 中の fibrinogen に関して、健常者の解析結果から得られたカットオフ値（1900ng/μl）を参照したところ、統合失調症、うつ病で 10~20%に異常亢進を認めた。
【本研究で収集したサンプル】
k. 本研究で前向きに収集したサンプルは 2020 年 9 月現在で 222 名に上った。光トポグラフィ検査（NIRS）および MRI データは 207 名、髄液検査は 122 名取得した。SCID 診断では、大うつ病性障害が 27%、統合失調症が 25%、双極性障害 26%、その他の疾患が 22%であった。
l. 中間解析の結果（n=163）、不安、抑うつ、衝動性は社会適応度、自閉症傾向、QOL、遂行機能、内発的動機づけは社会適応度とそれぞれ有意な相関が認められた。
m. 中間解析の結果（n=163）、内発的動機づけと TNF ファミリーとの間に有意な負の相関が認められた。
n. 中間解析において統合失調症、大うつ病、双極性障害に絞ると（n=135）、不安、抑うつは社会適応度、自閉症傾向、QOL、認知機能、レジリエンスは社会適応度、自閉症傾向、QOL とそれぞれ有意な相関が認められた。
o. 中間解析において統合失調症、大うつ病、双極性障害に絞って（n=135）、negative valence と関連する CSF 中のアミノ酸、サイトカインについては、不安、抑うつとチロシンが負の相関、衝動性と IL-12 が負の相関、レジリエンスとカルノシンが正の相関、リシンが負の相関を示した。
p. NIRS を用いて 222 名で検討したところ、不安、抑うつは左右の背外側前頭前野で重心値と負の相関を示し、QOL と酸素化ヘモグロビン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。
q. 時間分解計測法を用いて血液中の Hb 濃度変化を測定したところ、診断横断的に語流暢課題によって有意な活性化が認められ、連続光 NIRS の妥当性を支持した。
r. 男性では、統合失調症、大うつ病、双極性障害の三疾患群を通じて、内発的動機づけと両側扁桃体での神経突起密度との間に負の相関が認められた。
s. バイクラスター解析によって、特定の分子（IL-2、IL-12、IL-35: valine, isoleucine, leucine）が類似の挙動をする小グループで臨床的な類似性がみられる可能性が示唆された。
【その他 NVS に関連して】
t. マクギル大学は主導する国際共同研究 DEPRESSD Collaboration に参画し Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）の診断性能について、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。
u. 統合失調症患者を対象に tDCS による治療介入研究において、tDCS 施行前の左頭頂側頭部の酸素化ヘモグロビン積分値と陽性症状および陰性症状の変化値との間に、有意な負の相関が示された。
v. 自閉的行動特性と発達性協調運動障害（DCD）の併存が，情緒と行動の問題に及ぼす影響を検討したところ、協調運動障害をもつ就学前児童では，自閉的特性が高い場合に情緒・行動問題のリスクが上昇することを確認した。
w. 中脳黒質領域のドパミン機能を反映するニューロメラニン画像を本年度より新たに撮像を行い、現時点で 45 例ほど撮像した。さらに、既存のニューロメラニン画像のクオリティチェックを行い、統合失調症 109 例、自閉スペクトラム症 14 例、うつ病など 21 例、健常者 192 例を確保した。黒質緻密部（SNc）および腹側被蓋野（VTA）のニューロメラニン定量化について、現在、解析中である。

４．研究成果刊行一覧

1. Sumiyoshi C, Narita Z, Inagawa T, Yamada Y, Sueyoshi K, Hasegawa Y, Shirama A, Hashimoto R, Sumiyoshi T. Facilitative Effects of Transcranial Direct Current

Stimulation on Semantic Memory Examined by Text-Mining Analysis in Patients With Schizophrenia. Front Neurol. 11;12:583027, 2021

2. Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H. Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokine Levels in Patients With Major Psychiatric Disorders: A Multiplex Immunoassay Study. Front Pharmacol. 1;11:594394, 2021
3. Kuniishi H, Yamada D, Wada K, Yamada M, Sekiguchi M. Stress induces insertion of calcium-permeable AMPA receptors in the OFC-BLA synapse and modulates emotional behaviours in mice. Transl Psychiatry 10(1): 154, 2020.
4. Nakatake Y, Furuie H, Ukezono M, Yamada M, Yoshizawa K, Yamada M. Indirect exposure to socially defeated conspecifics using recorded video activates the HPA axis and reduces reward sensitivity in mice. Sci Rep. 10(1): 16881, 2020.
5. Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H. Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: a multiplex immunoassay study. Transl Psychiatry. 21;10(1):161, 2020
6. Sasayama D, Hattori K, Yokota Y, Matsumura R, Teraishi T, Yoshida S, Kunugi H. Increased apolipoprotein E and decreased TNF-alpha in the cerebrospinal fluid of nondemented APOE-epsilon4 carriers. Neuropsychopharmacol Rep. 40(2):201-205, 2020
7. 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. 16;23(11):713-20, 2020

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、精神疾患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、前向きにサンプル収集を進め、NVS と認知機能、社会機能・適応度、QOL との関連を検証する。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データの採集を行った。今年度は COVID-19 感染拡大の影響で、被験者エントリーは予定通り進まず、2020 年 9 月末までに 222 名に止まったため、今年度は昨年度までに収集された 163 名のデータを用いて追加解析を行った。

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 名の精神疾患患者のうち、診断が確定している統合失調症（n=33）、大うつ病（n=69）、双極性障害（n=33）の計 135 名である。そのうち、80 名から髄液が採取され、臨床指標と髄液中のアミノ酸、サイトカインとの関連を検討した。

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-S、STAI-T、RS、F2：衝動性； BIS11 運動的衝動傾向、非計画的衝動傾向、F3：レジリエンス； RS、BIS11 非計画的衝動傾向、STAI-T、GCOS 自律志向性_）が抽出された。その他の臨床指標間との関連性については、不安、抑うつは社会適応度、自閉症傾向、QOL、認知機能、レジリエンスは社会適応度、自閉症傾向、QOL とそれぞれ有意な相関が認められた。

Negative Valence（不快気分）と関連する髄液中のアミノ酸、サイトカインについては、不安、抑うつとチロシンが負の相関、衝動性と IL-12 が負の相関、レジリエンスとカルノシンが正の相関、リジンが負の相関を示した。

昨年度の精神疾患患者全体を用いた中間解析の結果認められた内発的動機づけの指標と炎症性サイトカインである TNF ファミリーとの関連性については、今回の対象においても再現された。

考察

チロシン、カルノシン、リジンのいずれもサプリメントとして、うつや認知機能改善の効能をうたって販売されている。しかし、実際の効果は不明である。今回の結果は、髄液中のチロシン濃度が高いほど不安、抑うつは抑えられ、カルノシン濃度が高いほど、またリジン濃度が低

いほどレジリエンスが高かった。チロシンとカルノシンに関しては末梢血における先行研究の結果ともおおむね一致しているが、リジンに関しては必ずしも一致しない。いずれにしても、髄液マーカーに関する先行研究は少なく、血中濃度との関係や健常対照者との比較など、妥当性の検証を行う必要がある。
対象を統合失調症、大うつ病、双極性障害に絞っても、内発的動機づけと TNF ファミリーの負の相関は再現された。今後、髄液中の TNF ファミリーに関する測定値についても健常対照者との比較を含めた検証を行う予定である。

結論

本年度は、COVID-19 感染拡大の影響によって臨床研究の実施が困難となり、当分担研究課題でも被験者のエントリーが進まず、中間解析データの再解析を行った。その結果、内発的動機づけとサイトカイン（TNF ファミリー）との関連性については再現され、新たに髄液中のアミノ酸と不安、抑うつ、レジリエンスとの関連性が示唆された。髄液マーカーに関する先行研究は少なく、その生理的意義を含めて、慎重に検討を進める必要がある。

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.
2) Araminia B, Shalbafan M, Mortezaei A, et al: L-Carnosine combination therapy for major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Disord, 267: 131-136, 2020.
3) McLean A, Rubinsztein JS, Robbins TW, et al: The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. Psychopharmacology, 171(3): 286-97, 2004.

Negative valence に関する脳内分子動態の解明と治療法開発

【氏　　名】 服部功太郎
【所属施設】 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所　疾病研究第三部

緒言

本研究は、脳の病態を反映する脳脊髄液(CSF)を収集し、他の班員と連携して、疾患横断的な多項目の評価を行い、疾患の亜型や、Negative valence などの症状のドメインと関連するバイオマーカーを開発することを目的とする。脳脊髄液は脳に最も近い臨床試料であり、脳の分子動態を反映していると考えられる。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への貢献を目指す。

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。今年度は神経可塑性関連分子や炎症性サイトカインなどについて、400 検体規模の検体を用いてマルチプレックスアッセイを行った。また、NCNP 外の複数の研究者とも CSF を用いた共同研究を実施した。

結果と考察

① 試料収集

COVID-19 下において、院外のボランティアの CSF 収集は殆ど停止することになった。院内の収集は安全性に留意しつつ継続し、ECT 前後のうつ病患者等を中心に 17 検体が集まった。血液検体については順調に収集が進み 141 検体が集まった。いずれも詳細な付随情報伴っている。

② 神経可塑性関連分子の解析

精神障害の病理学における神経可塑性の役割を調べるために、CSF 中の神経可塑性関連タンパク質の解析を行った。統合失調症 94、双極性障害 68、大うつ病性障害 104、健康対照 118 の CSF を用いマルチプレックスイムノアッセイにて神経可塑性関連タンパク質を測定した。 22 分子中 11 分子が測定できた。アミロイド前駆体タンパク質（APP）およびグリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）のレベルは統合失調症群で健常群より有意に低く、APP および神経細胞接着分子（NCAM）-1 は双極性障害群で有意に低かった。統合失調症においては PANSS 陽性スコア等と肝細胞増殖因子（HGF）および S100 カルシウム結合タンパク質 B（S100B）と有意かつ正に相関していることが分かった。また双極性障害においてヤング躁病評価尺度(YMRS)スコアは、S100B と有意かつ正の相関があった。また HAM-D のいくつかのサブスコアは HGF と有意かつ正の相関があった。このように CSF 中の APP、GDNF、および NCAM-1 レベルが精神障害に関連しており、HGF、S100B、および VEGF 受容体 2 レベルが精神症状に関連していることが示唆された。(Hidese S et al., 2020)

③ 炎症性サイトカインの解析

統合失調症の 94、双極性障害の 68、大うつ病性障害 104 人、健常対照 118 の CSF にて 19 種の炎症性サイトカインを測定したところ、IFN-β レベルが精神疾患全体で健常対照群よりも有意に高いことが判明した。疾患の中では、統合失調症または双極性障害の患者で有意に高かった。これは、IFN-β が今回測定された 19 のサイトカインの中で最も重要なプレーヤーであることが示唆された。(Hidese et al., 2021)

④ CSF タンパク質に与える ApoE 遺伝子型の影響

アポリポプロテイン E 遺伝子（APOE）の ε 4 対立遺伝子は、遅発性アルツハイマー病のよく知られた危険因子であるが、このバリアントがアルツハイマー病のリスクをもたらすメカニズムは不明である。そこで脳脊髄液（CSF）タンパク質レベルに対する APOE 遺伝子型の影響を調べた。APOE- ε 4 キャリア（28

例）と非キャリア（104 例）について CSF 中の 1128 タンパク質のレベルを比較したところ、APOE-ε4 キャリアでは apoE2、apoE3、および apoE4 のレベルは有意に高く、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）は有意に低かった。TNF-α のレベルと apoE タンパク質の間に有意な相関はみられなかった。以上より APOE-ε4 関連アルツハイマー病では apoE と TNF-α の分子病態への関与が示唆された。(Sasayama et al., 2020)

結論

COVID-19 の影響はあったものの、連携・収集体制を維持することができた。また、本年度も精神疾患における神経可塑性関連分子や炎症性サイトカインの変化、あるいは ApoE 遺伝子と CSF 中タンパク質の関係など多くの知見を得ることができた。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。治療法開発への貢献を目指したい。

参考文献

Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H. Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: a multiplex immunoassay study. Transl Psychiatry. 10:161, 2020

Hidese S., Hattori K., Sasayama D., Tsumagari T., Miyakawa T., Matsumura R., Yokota Y., Ishida I., Matsuo J., Yoshida S., Ota M., and Kunugi H. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokine levels in patients with major psychiatric disorders: A multiplex immunoassay study. Frontiers in Pharmacology, 11:594394, 2021

Sasayama D, Hattori K, Yokota Y, Matsumura R, Teraishi T, Yoshida S, Kunugi H. Increased apolipoprotein E and decreased TNF-α in the cerebrospinal fluid of nondemented APOE-ε4 carriers. Neuropsychopharmacol Rep. 40:201-205, 2020

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 16;23:713-720, 2020

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。本研究の成果は、非臨床レベルの創薬研究から得られた知見をベッドサイドへと相互にトランスレーションするための基盤となる。

方法

１．ストレスによるマウスの OFC-BLA 回路のシナプス特性の変化について、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て詳細に検討した。

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を開発した。また、NVS が関わるストレス関連精神疾患に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．恐怖記憶の消去学習についての検討
デルタ受容体アゴニスト、ALS 治療薬として承認されているリルゾールの恐怖記憶の消去学習促進における影響を検討した。

４．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。

５．DEPRESSD Collaboration（マクギル大学）に参画し､大うつ病の診断性能についての IPD システマティックレビューの手法を用いた検討を進めた。

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。本研究について、國石洋研究員が令和元年度神経研究所報告会において若手奨励賞を受賞した。

さらに、精神疾患発症のライフコースを考慮し、幼少期ストレス負荷マウスの成熟後に観察されるシナプス特性や情動行動の変化についての検討を開始している。本研究について、國石洋研究員が令和 2 年度精神保健研究所報告会において若手奨励賞を受賞した。

また、同モデルマウスの行動異常に対する迷走神経刺激の効果検討に着手している。迷走神経刺激は既にてんかん治療等で臨床実践されており、今後、NCNP における重要なトランスレーション研究となることを期待している。

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への強い影響を報告した。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。本研究について、中武優子研究員が第 6 回アジア神経精神薬理学会において Late Breaking Abstract Award を受賞した。さらに、令和元年度精神保健研究所報告会において中武優子研究員が若手奨励賞を受賞した。

３．恐怖記憶の消去学習についての検討
デルタ受容体アゴニストの恐怖記憶の消去学習促進において BLA の役割が重要であることを明らかとした。ALS 治療薬として承認されているリルゾールの消去学習促進作用におけるポリアミン類による修飾については明確な結論が得られなかった。

４．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。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。

５．適格基準を満たした論文を対象に、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。主要解析の結果に加えて、複数の二次解析結果を公開することができた。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. Kuniishi H, Yamada D, Wada K, Yamada M, Sekiguchi M. Stress induces insertion of calcium-permeable AMPA receptors in the OFC-BLA synapse and modulates emotional behaviours in mice. Transl Psychiatry 10(1): 154, 2020.
2. Nakatake Y, Furuie H, Ukezono M, Yamada M, Yoshizawa K, Yamada M. Indirect exposure to socially defeated conspecifics using recorded video activates the HPA axis and reduces reward sensitivity in mice. Sci Rep. 10(1): 16881, 2020.
3. Nakatake Y, Furuie H, Yamada M, Kuniishi H, Ukezono M, Yoshizawa K, Yamada M. The effects of emotional stress are not identical to those of physical stress in mouse model of social defeat stress. Neurosci Res. 158: 56-63, 2020.
4. 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.
5. McGrath S, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. Stat Methods Med Res ePub, 2020.
6. 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, 50(8): 1368-1380, 2020.
7. 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: l1476, 2019.
8. Gotoh L, et al. Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder. Heliyon 5 (5): e01699, 2019.
9. Gotoh L, Yamada M, Hattori K, Sasayama D, Noda T, Yoshida S, Kunugi H, Yamada M. Levels of lysophosphatidic acid in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizophrenia. Psychiatry Res 273: 331-335, 2019.
10. Sugiyama A, Yamada M, Furuie H, Gotoh L, Saitoh A, Nagase H, Oka JI, Yamada M. Systemic administration of a delta opioid receptor agonist, KNT-127, facilitates extinction learning of fear memory in rats. J Pharmacol Sci 139: 174e179, 2019.
11. Sugiyama A, Yamada M, Saitoh A, Nagase H, Oka JI, Yamada M. Administration of a delta opioid receptor agonist KNT-127 to the basolateral amygdala has robust anxiolytic-like effects in rats. Psychopharmacol (Berl) 235(10): 2947-2955, 2018.
12. Saitoh A, Soda A, Kayashima S, Yoshizawa K, Oka JI, Nagase H, Yamada M. A delta opioid receptor agonist, KNT-127, in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates glial glutamate transporter blocker-induced anxiety-like behavior in mice. J Pharmacol Sci 138(3): 176-183, 2018.
13. Saitoh A, Tominaga H, Ogawa Y, Irukayama-Tomobe Y, Yamada M, Yanagisawa M, Nagase H. Effects of the delta opioid receptor agonist KNT-127 on electroencephalographic activity in mice. Pharmacol Rep 70(2): 350-354, 2018.
14. Levis B, Benedetti A, et al. ; DEPRESSD Collaboration. Probability of major depression diagnostic classification using semi-structured versus fully structured diagnostic interviews. Br J Psychiatry. 212:377-385, 2018.

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）および、関連する精神症状および認知機能など機能的転帰の評価を、統合失調症患者を対象に行う。このよう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した。さらに、経頭蓋直流刺激（tDCS:ニューロモデュレーション）を用いた介入法の効果を検討した。また、児童期から思春期を対象とした地域コホートデータに基づき、情動的困難さと自閉症的特性との関連を調べ、NVS への早期介入の可能性を検討した。以下に本研究期間の年度ごとの活動内容を示す。

2018 年度
近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy, NIRS)による tDCS の統合失調症患者の精神病症状改善の反応性の予測
2019 年度
tDCS による統合失調症患者の認知機能改善効果のメタ解析
2020 年度
自閉的行動特性と発達性協調運動障害(DCD)の併存の情緒と行動の問題に及ぼす影響の検討

方法

2018 年度
26 名の統合失調症患者(男/女=15/11, 平均年齢 40.5 歳、クロルプロマジン換算平均服薬量 871 mg/日)を対象とした。これらの患者に 2 mA x 20 分の通電刺激を、一日２回、5 日間連続して行った。通電前(ベースライン)、および最終刺激から一か月後に、精神病症状を、Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)にて測定した。NIRS 測定は Noda et al. (2017)の方法に基づき、ベースラインにおいて測定した。
2019 年度
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。
2020 年度
DCD とは、協調的運動の獲得と遂行の障害により, ADL や学業，就業等に影響が生じる疾患である (有病率 5～6 %)。DCD の併存が，情緒と行動の問題に及ぼす影響を、多摩コホート(Saito et al. 2017)を用いて検討した。

結果

2018 年度
PANSS 得点の変化値と、tDCS 施行前の NIRS で測定される酸素化ヘモグロビン積分値との

相関を解析した結果、左頭頂側頭部に該当するch10の酸素化ヘモグロビン積分値と、陽性症状および陰性症状の変化値との間に、有意な負の相関が示された。すなわち、脳の神経活動が大きいほど、tDCSの治療効果も大きかった。

2019年度

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（$p = 0.10$, $I^2 = 39\%$）。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。

2020年度

ロジスティック回帰分析の結果、DCDをもつ就学前児童では，自閉的特性が高い場合に情緒・行動問題のリスクが上昇した。

考察

大脳皮質の酸素化ヘモグロビン積分値と、精神病症状の変化値の間の相関を示す今回の研究結果から、ニューロモデュレーションの統合失調症への治療効果において、NIRSで測定される指標がバイオマーカーとなる可能性が示された。

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を認めた。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、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。

DCD特性をもつ子供の情緒と行動の問題は、自閉的行動特性に媒介されること、およびDCD特性と自閉的行動特性の併存は、協調運動の発達に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

結論

tDCSの効果が、比較的簡便な神経生物学的指標により客観的に予測されうることを示された。この所見は、ニューロモデュレーションの合理的な運用につながると期待される。認知機能障害は患者の機能的転帰に重要であり、本研究で実証されたtDCSの認知機能への効果は、臨床的に意義深い。自閉症特性の協調運動機能への影響については、さらなる知見が求められる。

参考文献

1. Noda T, Nakagome K, Setoyama S, Matsushima E. Working memory and prefrontal/temporal hemodynamic responses during post-task period in patients with schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2017;95:288-298
2. 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.
3. Yokoi Y, Narita Z, Sumiyoshi T. Transcranial Direct Current Stimulation in Depression and Psychosis: A Systematic Review. *Clin EEG Neurosci.* 2018; 49: 93-102.
4. 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/fpsyt.2017.00184.
5. Narita Z, Stickley A, DeVylder 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
6. Shirama A, Stickley A, Kamio Y, Nakai A,Takahashi H,Saito A, Haraguchi H, Kumazaki H, Sumiyoshi T: Emotional and behavioral problems in Japanese preschool children with motor coordination difficulties: the role of autistic traits. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Feb 10. doi: 10.1007/s00787-021-01732-7.

Negative Valence Systems の治療法開発に寄与する関連バイオマーカーの同定

野田　隆政
国立精神・神経医療研究センター病院
第一精神診療部

緒言

開発費中込班では NIMH による Research Domain Criteria（RDoC）の研究フレームの中で、Negative Valence Systems に焦点を絞り、統合失調症、気分障害患者を中心に機能ドメインに関連した治療効果の予測、評価に関するバイオマーカーを探索することを目的としている。その中で、本分担研究班では、気分障害や統合失調症を中心に、外来やうつ・ストレスケア（5 南）病棟から被験者をリクルートし、MRI や NIRS、ERP、臨床評価尺度などのデータとの関連を検討した。

方法・結果

【自殺念慮と認知機能の関連】

うつ病患者 233 名を対象に自殺念慮と認知機能障害との関連について検討した。自殺念慮はハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）の自殺に関する下位項目を用い、認知機能は統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）の日本語版を用いて評価した。うつ病患者における自殺念慮の程度は、認知機能障害、とくに遂行機能障害、処理速度および Composite score と有意な負の関連を示した。さらに、うつ症状の重症度を考慮した場合は、男性群の自殺念慮の重症度が、遂行機能障害と関連を示した。男性のうつ病患者における自殺予防における遂行機能評価の重要性が示唆された。

【うつ病の認知機能障害のサブタイプに関する検討】

うつ病患者群においても双極性障害と同じく認知機能のサブタイプが存在する可能性が示唆されている（Burdick et al., 2014）ことから、寛解もしくは軽度のうつ状態のうつ病患者 172 名を対象に、BACS を用いた認知機能障害のサブタイプ存在の可能性について検討すべくクラスター解析を行った。その結果、広範な認知機能障害群（33.1%）、部分的認知領域障害群（12.2%）および全般的認知機能良好群（54.7%）の 3 群に分類された。広範な認知機能障害群は統合失調症の認知機能障害のプロフィールと類似しており、両群の認知機能は統計学的にも有意差がなかった。本研究からうつ病患者においても広範な認知機能障害を示すサブタイプの存在が示され、精神症状に加えて認知機能も治療ターゲットとすることで、治療反応を向上させる可能性が示唆された。

【統合失調症における認知機能障害と NIRS 波形】

統合失調症の NIRS 波形パターンの特徴である言語流暢性課題（VFT）後の再上昇について、認知機能障害との関連を検討した。統合失調症患者 30 名において VFT 中の oxy-Hb 変化と認知機能評価のスコアには有意な相関はなかったが、課題終了後の oxy-Hb 変化とワーキングメモリの z スコアとは有意な負の相関が背外側前頭前野および側頭部に該当する領域において観察された。統合失調症患者における課題終了後の oxy-Hb 再上昇がワーキングメモリの低下と関連し、NIRS が認知機能障害のうちワーキングメモリ障害の潜在的なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

【Negative Valence Systems 臨床指標と NIRS 波形】

新たに NVS に関連する臨床指標を絞って抽出された 3 因子と NIRS との関連を検討したところ、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。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。自記式評価尺度と脳機能との関連はこれまでもうつ病や統合失調症などで報告されており、デフォルト・モード・ネットワーク（Default Mode Network: DMN）との関連も指摘されているが、疾患横断的に認知課題中の前頭前野の機能低下が QOL と関連していることを示した報告は新規性がある。時間分解計測法（TRS）において Hb 濃度を検討したところ、Pre-task 間と VFT 間にて疾患横断的に有意差を認めた（$t (177) = 3.77, p < .001$）。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とともに、TRS での結果は、これまで指摘されてきた連続光 NIRS 測定結果の妥当性を示す成果であると考えられた。

【CSF マーカーと NIRS 波形】

服部功太郎先生が CSF マーカー解析済みの 91 例を対象にバイクラスター解析を行ったところ、2 つの特徴を有したクラスターが抽出された。クラスターA は IL-2、IL-12、IL-35 の分子が有意に高く、臨床症状としては反復性のうつ症状を有し、Psychotic episode や不定愁訴の認められるケースであった。一方、クラスターB では、Valine、Isoleucine、Leucine の分子が有意に高く、臨床症状としては自律性の満足度が低く、対人関係においての不満足感が強い様子が認められた。

各クラスターの NIRS の波形を検討したところ、クラスターA では、スパイク状の波形が多く、ピークが二峰性となっている傾向、クラスターB では、課題終了時に再上昇している傾向がみられ、それぞれ異なる NIRS 波形の特徴であった。本解析については、それぞれのクラスターが 5 名前後と少ないが、臨床的特徴に加えて NIRS 波形も検討していく価値があると考えられる。

【Negative Valence Systems と関連する脳部位の検討】

NVS 研究参加患者のうち 24 名（MDD8 名、BP8 名、Sz8 名）を対象に、尖度テンソルから導かれる指標のうち、灰白質のコントラストが高く病変のわずかな変化が観測されやすい指標として期待されている Mean Kurtosis（MK）と各評価尺度得点の相関について探索的な検討を行った。NVS のバイオマーカーは現在明確にされていないが、状態不安（STAI-S）が左扁桃体とその周辺領域で負の相関、社会認知（SCSQ:心の状態推論）が右の側頭・頭頂部や前帯状皮質で正の相関を示した。

さらに、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging（神経突起方向散乱・密度イメージング：NODDI）から得られた脳画像（Neurite density index: NDI, Orientation dispursion index: ODI）のうち、パラメーターと GCOS の結果との関連を SSPS ver 23 を用いて検討した。結果、男性において、疾患にかかわらず、両側扁桃体の NDI（Neurite Density Index：神経突起密度（＝詰まり具合））と自律志向性尺度（動機付け）との間に負の相関が認められた。また、各疾患群ではうつ病群と統合失調症群では有意な負の相関を認めた。

人が「役に立ちたい」、「達成したい」という自ら行動しようと（内発的動機づけ）する際に、他人から報酬を与えられる、圧力をかけられる（外発的動機づけ）ことで、モチベーションが減少することを undermining effect と呼ぶが、今回の検討で、外発的動機づけ（報酬系）に関与することが知られている扁桃体における神経密度分布低下が内発的動機づけと関連していることを裏付ける結果となることが推測された。

今後、さらに症例数を追加して 3 疾患に共通して症状と MRI 指標との相関が認められれば、疾患に関係ない共通の評価尺度となりうることが期待される。

結論

RDoC のうち、Negative Valance Systems ドメインに焦点をあて多角的な視点から研究を進めてきた。実際指標となる尺度のほか、脳機能（MRI）や光トポグラフィ検査においても疾患横断的な特徴が抽出されつつある。

今後は機能ドメインごとの障害の程度を評価し、その組み合わせからなる連続性を持ったディメンショナル診断の助けとなるバイオマーカーの探索が大いに期待される。

参考文献

1.Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., & Malhotra, A. K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. Psychological medicine, 44(14), 3083-3096.

2.Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. Neuroreport, 12(17), 3683-3687.

3.Murray, E. A., O'Doherty, J. P., & Schoenbaum, G. (2007). What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. Journal of Neuroscience, 27(31), 8166-8169.

Negative Valence Systems とドーパミンシステムとの関連研究

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

従来の治療薬開発は操作的診断基準に基づく疾患を対象に行われてきた。しかし、各疾患が生物学的異種性を含んだカテゴリーであるため、多くの試験は失敗に終わってきた。NVS を構成する複数の因子とドーパミンシステムを中心とした脳機能との関連を検討し、その機能的意義をモデル動物を用いて検証するとともに機能モデル動物の所見をヒトでも確認することでトランスレーショナルプロセスを重ねながら、精神疾患の NVS の治療法の開発につなげることを目的とする。本研究で求める治療薬は、疾患横断的にみられる NVS をターゲットとしたものであり、生物学的基盤に基づく臨床徴候によって層別化を行うことによって、高い有効性を示す群が抽出されることが期待される。

米国 NIMH で進められている RDoC の Negative Valence Systems（NVS：不快の感情価：恐怖、不安、喪失感など）について、統合失調症、気分障害等の精神疾患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 に関連するバイオマーカーを探索する。ドーパミン神経細胞のマーカーとなるニューロメラニン脳 MRI 画像を用いその強度を定量し、NVS との相関解析を行うことにより、ドーパミンシステムとの関連を見出す。

方法

中脳黒質領域のドパミン機能を反映する神経メラニン画像を本年度より新たに撮像を行い、NVS の不快の感情や動機づけなどとの関連を検討する。また、1 年間という短期間にて成果を得るために、既にニューロメラニン画像が撮像されているデータ約 200 例を用いて、NVS と関連する臨床評価項目との関連や他の脳神経基盤の指標となる大脳皮質下体積や大脳皮質体積、大脳皮質厚や面積、拡散テンソル画像を用いた白質の微細構造、安静時機能的 MRI を用いたドーパミン系のネットワークなどについても検討を行い、NVS の脳神経基盤を明らかにする。

結果

中脳黒質領域のドパミン機能を反映するニューロメラニン画像を本年度より新たに撮像を行い、NVS の不快の感情や動機づけなどとの関連を検討する。新規の撮像は、Covid-19 の影響を受け、最初の8月ぐらいまではほとんど撮像ができなかったが、その後、急ピッチで撮像を進めており、45例ほど撮像できた。

1 年間という短期間にて成果を得るために、既にニューロメラニン画像が撮像されているデータを用いて、解析のためのクオリティチェックを行った。まず、約約 4200 症例のヒト脳表現型コンソーシアムデータからニューロメラニン画像のある被験者をピックアップし、ニューロメラニン画像のクオリティチェックを行い、体動などによる以上画像を除外し、3DT1 クオリティチェック(脳梗塞や広範な虚血性変化など)による除外を行い、統合失調症 109 例、自閉スペクトラム症 14 例、うつ病など 21 例、健常者 192 例の合わせて 336 例が使えることとなった。黒質緻密部（SNc）および腹側被蓋野（VTA）のニューロメラニン定量化を、児童・予防精神医学研究部の松元まどか室長と飯島和樹リサーチフェロー及び岩手医大の山下典生講師の協力を得て行った。また、NVS と関連する臨床評価項目や他の脳神経基盤の指標となる大脳皮質下体積や大脳皮質体積、大脳皮質厚や面積、拡散テンソル画像を用いた白質の微細構造、安静時機能的 MRI などの特徴量について抽出し、整備を行った。

考察

本研究ではニューロメラニン画像の定量化を行うことができた。この手法を用いることにより、新規のニューロメラニン画像及び既存データのニューロメラニン画像を用いて、NVS と関連する臨床評価項目との関連や他の脳神経基盤の指標となる大脳皮質下体積や大脳皮質体積、大脳皮質厚や面積、拡散テンソル画像を用いた白質の微細構造、安静時機能的 MRI を用いたドーパミン系の

ネットワークなどについても検討を行い、NVS の脳神経基盤を明らかにすることができると考えられる。

結論

本研究によりニューロメラニン画像の定量化手法が確立し、それに付随する脳画像データと臨床データが整備されたため、今後はこれを利活用した研究成果が期待される。

参考文献

なし

３０－１ 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

Postsynapses of calcium-permeable AMPA-type glutamate receptors in the orbitofrontal cortex (OFC) -basolateral nucleus (BLA) circuit of mice was induced by stress, which was demonstrated in the neural circuit studies using optogenetics and chemogenetics in experimental animals. It was revealed that the change may contribute to stress related behavioral changes. We also established a chronic social defeat stress mouse model, which responds to stress by "witnessing stress scenes" without pain or trauma, and repeated presentation reduces reward sensitivity.

2) Analysis of existing samples of Cerebrospinal Fluid (CSF) in psychiatric disorders

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 but 5-HIAA and MHPG were not significantly different from those of healthy subjects.

We have already reported that IL-6 in CSF in patients with schizophrenia and major depressive disorder is elevated, but in addition we found that IL-6 antibody inhibits sensorimotor gating deficits in mice induced by a high-fat diet. It suggests that IL-6 antibody may show effect in patients with schizophrenia.

For inflammation-related and neuroplasticity-related molecules, multiple molecules were simultaneously measured using a multiplex immunoassay using a large number of samples. As

a result, soluble CD30 was elevated in schizophrenia, and IFN-β (compatible with IL-6) was elevated in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder.
We found that CRH, which plays an important role in stress response, was decreased in patients with schizophrenia who had severe negative symptoms.
As for neuroplasticity-related molecules, APP and GDNF were decreased in schizophrenia, and APP and NCAM-1 were decreased in bipolar disorder.
BDNF pro-peptide (BDNFpp), produced in the same amount as mature BDNF (mBDNF) when proBDNF was processed to mBDNF, was significantly decreased in CSF of patients with major depressive disorder compared to healthy subjects.
With fibrinogen in CSF, which has already been reported to take abnormally high values in schizophrenia and depression, by applying the cutoff value of 1900 ng / μl) obtained from the results of healthy subjects, abnormal hyperactivity was observed in 10 to 20% of either schizophrenia or depression.

3) Analysis of samples recruited prospectively with NVS clinical indices

As of September 2020, 222 samples were collected in this study. Near-infrared spectroscopy (NIRS) and MRI data were obtained from 207 patients, and cerebrospinal fluid examination was obtained from 122 patients. SCID diagnosis revealed major depressive disorder in 27%, schizophrenia in 25%, bipolar disorder in 26%, and other disorders in 22%.
Interim analysis using 163 samples showed that anxiety/depression, and impulsivity were significantly correlated with social adaptability, autism tendency, quality of life, executive function, and intrinsic motivation was significantly correlated with social adaptability. As for CSF molecules a significant negative correlation between intrinsic motivation and the TNF family molecules in CSF was demonstrated.
Focusing on schizophrenia, major depression, and bipolar disorder in the interim analysis (n = 135), anxiety/depression was correlated with social adaptability, autism tendency, QOL, cognitive function, and resilience was correlated with social adaptability, autistic tendency and QOL. As for CSF molecules anxiety/depression was negatively correlated with tyrosine, impulsivity was negatively correlated with IL-12, and resilience showed a positive correlation with carnosine and a negative correlation with lysine.
As for NIRS measurement anxiety/depression showed a negative correlation with the latency of the center of gravity in the left and right dorsolateral prefrontal cortex, and QOL was correlated with the integrated values of oxygenated hemoglobin level in wide regions including right middle temporal gyrus, right dorsolateral prefrontal and frontopolar areas.
The Hb concentration change measured during the language fluency task using the time-resolved measurement method, showed a significant activation across diagnoses, supporting

the validity of continuous wave light NIRS.
Restricted to men, we found a negative correlation between intrinsic motivation and neurite density in the bilateral amygdala across the three disease groups of schizophrenia, major depression, and bipolar disorder using NODDi analysis.
Bicluster Analysis revealed that small subgroups within which specific molecules (IL-2, IL-12, IL-35: valine, isoleucine, leucine) show similar patterns appeared to form a clinically homogeneous group.

4) Other achievements

We participated in the international collaborative research DEPRESSD Collaboration led by McGill University applying systematic meta-analysis to examine the diagnostic performance of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).
In a tDCS treatment intervention study in schizophrenia patients, there was a significant negative correlation between the oxygenated hemoglobin integrated value of the left temporal region before tDCS and the change of positive and negative symptoms before and after tDCS.
When the effects of coexistence of autistic behavioral traits and developmental coordination disorder (DCD) on emotional and behavioral problems were examined in preschool children, those with coordination disorder had higher risk of emotional and behavioral problems if they showed higher level of autistic traits.
A neuromelanin imaging study reflecting the dopamine function in the substantia nigra region of the midbrain started this year, and about 45 cases have entered the study so far. Furthermore, the quality of existing neuromelanin images was checked, and the quality of the imaging data of 109 cases of schizophrenia, 14 cases of autism spectrum disorder, 21 cases of depression, and 192 healthy subjects was verified and they were included in the analysis. Neuromelanin quantification of the substantia nigra pars compacta (SNc) and ventral tegmental area (VTA) is currently being analyzed.