

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

住吉 太幹

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)

住吉太幹 児童・予防精神医学研究部

山田光彦(R3.4.1～R5.3.31)

(分担研究者)

中込和幸 理事長

野田隆政 病院精神診療部

山田光彦 精神薬理研究部

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角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。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 2298 例が登録された。また、ウェアラブルデバイス(Fitbit Sense)で計測した心拍データによる心理評価の実施可能性に関する検討を行った結果、心理評価から 3 日以内の、睡眠中途覚醒時の心拍データが不安、QOL 評価と関連しているとの知見を得た(Nakagome, 2023)。

*生物学的評価指標による層別化研究では、統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉スペクトラム症患者及び健常者の 5549 例の MRI 画像を解析し、統合失調症と双極性障害において健常者と比較して有意な皮質厚の菲薄化が認められ、統合失調症とうつ病において健常者と比較して有意な皮質面積の減少を認めた。(Matsumoto, 2023)。

*Negative Valence System (NVS: 負の感情価)研究について 249 名から同意を得た。その結果、IL-6

高値は、特性不安、自律性不満足、遂行機能低下と関連することを見出した。

＊CSF 分子解析について精神疾患 CSF/血漿中ニューロペプチドの解析帝京大学との共同研究により精神疾患のニューロペプチド 5 種の測定を行った。CSF ではいずれも定量下限以下であり、血液では各疾患で健常との差はみられなかった (Hidese, 2023)。

【評価指標シーズについて】

(野田、吉池、三輪)

＊ECT 治療後に PET で計測されるミクログリア活性が上昇することを重症の精神疾患患者で認めた。

＊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として、治療初期 1 週間における産出時間の日内変動差が、最終的なハミルトンうつ病評価尺度得点変化を予測した。

＊統合失調症・自閉症スペクトラム障害のモデルマウスにおいて、複数のラインでのスピンドル波の異常がノンレム睡眠時に観察された。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) 異常の検出プロトコルの開発を進めている。

【治療介入法シーズについて】

(住吉、山田、野田)

＊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。この成果に基づき、「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」が治療的効果を発揮するという2つの作業仮説を提案した。

＊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 (JRCTs032220332)」を完遂した。その結果、taVNS 刺激により心拍変動における交感神経活動の指標、および淡蒼球と視床 vs 感覚野との安静時脳機能結合が有意に低下することが観察された。

＊低侵襲性脳刺激法である経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の陽極刺激部位による臨床効果の差異

を、統合失調症患者を対象に検討した。その結果、左側上側頭回への刺激が社会認知機能を改善するのに対し、神経認知機能および上位の機能的転帰である日常生活技能の向上には、左背外側前頭前野への刺激が有用であることを見出した。(Yamada, 2023)。

5. 考察

本研究班では、評価シーズとして、脳脊髄液、血液等を用いた測定に加えて、脳構造画像、認知機能、ノンレム睡眠時スピンドル波、ガンマ帯域オシレーション等の神経生物学的指標等をバイオマーカーとして検討した。得られたリソースやデータは、精神疾患の病態解明に貢献すると思われる。

治療法開発については、tDCS を用いた統合失調症の社会認知機能障害への効果の検証ため、偽刺激を対照におく無作為化試験の実施が今後必要となろう。taVNS に関しては、患者 (心身症、PTSD、パーキンソン病、新型コロナウイルス感染症後症候群) を対象とした特定臨床研究の実施が期待される。

NCNP 精神疾患レジストリについては、薬事承認への利活用目的で収集するデータのみならず、登録されるデータの QC が今後の課題と思われる。

6 研究成果

1. Nakagome K et al. Feasibility of a wrist-worn wearable device for estimating mental health status in patients with mental illness. *Front Psychiatry*. 2023; 14:1189765. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1189765.
2. Matsumoto J et al. Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry*, 28(11):4915-4923, 2023.
3. Hidese S et al. Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study. *Neuropsychopharmacol Rep*
4. Yamada Y et al. Electrode montage for transcranial direct current stimulation governs its effect on symptoms and functionality in

- schizophrenia: *Front Psychiatry* 2023 Oct 4; doi:10.3389/fpsy.2023.1243859
5. Yoshiike T et al. Exploring the role of empathy in prolonged grief reactions to bereavement. *Sci Rep* 13, 7596, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-34755-y
 6. Hirai S et al. The mouse model of intellectual disability by ZBTB18/RP58 haploinsufficiency shows cognitive dysfunction with synaptic impairment. *Mol Psychiatry*. 28, 2370–2381, 2023.
 7. Okada N et al. Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Molecular Psychiatry*, online ahead of print, doi: 10.1038/s41380-023-02141-9
 8. Saito K et al. Profiling of cerebrospinal fluid lipids and their relationship with plasma lipids in healthy humans. *Metabolites*. 2021 24;11(5):268. doi: 10.3390/metabo11050268.
 9. 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
 10. 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* 54:601–610, 2023
 11. Yamada Y., Sumiyoshi T.: Social cognitive impairments as a target of non-invasive brain stimulation for functional outcomes in schizophrenia. In Wei Wu (Ed). *Oxytocin and Social Function*. IntechOpen, London, 2023 DOI: 10.5772/intechopen.112742
 12. 吉村直記, 他: 統合失調症における脳刺激法の位置づけ. 特集「統合失調症の今を知る」*精神科治療学* 38(7): 807–13, 2023
 13. 山田悠至, 他.: 経頭蓋直流電気刺激(tDCS)の臨床総論. *精神科* 43:431–36, 2023
 14. 中込和幸. 精神疾患レジストリとは? *精神科*, 42(6): 707–715, 2023.
 15. 中武優子 他.: 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. doi: 10.1254/fpj.22104.
 16. 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. doi: 10.1254/fpj.22108.
 17. 三輪秀樹 統合失調症とスピンドル活動(睡眠科学の仮説-睡眠機能と睡眠制御の謎を紐解く 連載第 11 回-) *睡眠医療* 第 17 巻第 3 号 371–377, 2023

分担研究報告

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】

2023 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】

2023 年度末の時点で、目標症例数 50 名中 35 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、動物研究に基づく tDCS の作用機序に関する系統的レビューを発信した(Yamada et al. *Clin EEG Neurosci* 2023)。

【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. 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* 2023;54:601-610
2. Yamada Y, Narita Z, Inagawa T, Yokoi Y, Hirabayashi N, Shirama A, Sueyoshi K, Sumiyoshi T: Electrode montage for transcranial direct current stimulation governs its effect on symptoms and functionality in schizophrenia: *Front Psychiatry* 2023 Oct 4; doi:10.3389/fpsy.2023.1243859

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、構築している全国的なコホート・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。

【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29機関が分担研究機関として参加しており、うち19機関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】

2024年3月31日時点で登録者は2298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1307名であった。疾患別にみると、統合失調症が331名、うつ病が313名と多かった。

今年度の新たな試みとして、薬事目的での活用を目指して、疾患別の評価項目を含む新たなスロットを形成し、regulatory gradeでの信頼性を担保できるよう、厚生労働省のRWD活用促進事業に応募、採択され、ITプラットフォームの要件定義、システム改修、CSVを行った。また、医療情報の登録の負担軽減のために、電子カルテからの自動的情報収集システム(Cyber-NP)をNCNPを含む7施設に導入し、リクルート促進を図った。

さらに、自記式質問紙による評価の妥当性検証及び将来的なフォローアップ評価への導入を目指して、ウェアラブルデバイス(Fitbit Sense)で計測した心拍データによる心理評価の実施可能性に関する検討を行った結果、心理評価から3日以内の、睡眠中途覚醒時の心拍データが不安、QOL評価と関連している、との知見を得た。

【考察】

登録者数は、今年度719名に達した点は評価できると思われる。一方、データ入力を完了できたものは全体の約6割にとどまり、引き続きデータ入力の負荷を抑制する試みが必要と思われる。一部の分担研究機関に、電子カルテからの自動収集システム、データ入力支援のための人材派遣を試行したが、その効果について今後検証する必要がある。

近年のレジストリデータ等の RWD (Real World Data) を薬事承認に用いるという国の方針に合わせて、薬事承認に耐えうるデータを適正な品質の下で管理するシステムを作成したが、今後、実際に薬事承認に利活用していくことを目指す。

【結論】

登録者数は、今年度、順調に増加したと思われる。一方、データ登録に関しては伸び悩んでおり、また、その実態の把握もやや不十分な面がある。今後は、薬事承認への利活用目的で収集するデータのみならず、レジストリデータに登録されているデータの QC が重要な課題と思われる。

【参考文献】

Nakagome K, Makinodan M, Uratani M, Kato M, Ozaki N, Miyata S, Iwamoto K, Hashimoto N, Toyomaki A, Mishima K, Ogasawara M, Takeshima M, Minato K, Fukami T, Oba M, Takeda K, Oi H. Feasibility of a wrist-worn wearable device for estimating mental health status in patients with mental illness. *Front Psychiatry*. 2023; 14:1189765. doi: 10.3389/fpsy.2023.1189765.)

生物学的評価指標にもとづく

ニューロモデュレーションの効果検討

野田 隆政

国立精神・神経医療研究センター

病院 精神診療部

【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】

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】

【バイオマーカーの検討】

これまでに、249 名から同意を取得し、MRI、光トポグラフィー検査、生体サンプル(血液、脳脊髄液)、臨床情報を収集した。髄液中のバイクラスター解析で見出された IL-6 高値群と臨床情報の関連を検討するため、年齢、性別、BMI、知的レベル (JART) を制御変数として偏相関分析を行った。その結果、特性不安 ($r = .25$, $p = .046$)、自律性不満足 ($r = .29$, $p = .018$)、SF12 の身体の痛み ($r = -.37$, $p = .002$)、WCST の達成カテゴリー数 ($r = -.33$, $p = .006$)、試行錯誤段階の評価値 ($r = .51$, $p = .000$) に相関がみられ、MRI においても右側坐核の用量低下の可能性が示唆された。このような特徴が縦断的に持続するのかが検討が求められる。

【治療効果】

ECT の作用機序および治療効果について検討を行った。研究対象者の約 6 割が HAM-D にて重症域であり、治療後は全体の約 9 割が寛解~軽症域となった。一方、ECT 後改善が見られなかった群が 1 割弱存在しており、特に認知機能検査では運動機能の障害が顕著であった。さらに、ECT 前後に PET 検査

を実施し神経炎症反応について解析したところ、治療後に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)。治療反応性と神経炎症レベルとの関連について、引き続き中長期的な検討が必要である。

【結論】

構造 MRI、炎症 PET、血液、髄液、臨床情報などの関係性を多面的に検討することで、バイオマーカーとなる候補を検討することができた。今後は、サブタイプの同定、再燃・再発指標の検討、介入による予測を検討するとともに、精神疾患レジストリのプラットフォームを活用して縦断的に検討していく。

【参考文献】

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

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】

思春期のストレス経験が眼窩前頭皮質 OFC を含む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。一方、迷走神経刺激 (VNS) は、心身相関のメカニズムを基盤としたニューロモデュレーションである。本研究では、神経回路特性に基づく精神疾患治療法の研究開発に資するためのトランスレーショナル研究を実施した。

【方法】

1. 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. マウス taVNS モデルを確立し、情動制御についての有用性を検討した。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た。

【結果と考察】

1. 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。この成果に基づき、「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」が治療的効果を発揮するという2つの作業仮説を提案した。OFC-BLA 回路の治療介入研究については、

特定臨床研究としての実施可能性について病院診療部とともに議論を進めたい。

2. 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 (jRCTs032220332)」を、令和 4 年度において安全に完遂することができた。この RCT は、健常成人男性 10 例 (目標症例数 10 例) を対象に、ランダム化二重盲検クロスオーバー試験である。令和 5 年度は、収集したデータの解析を進めた。その結果、taVNS 刺激により心拍変動における交感神経活動の指標が有意に低下することが明らかになった。一方、瞳孔径は個人間及び個人内におけるばらつきが大きく、簡便で客観的な評価法として利用することが難しいことが確認された。また、taVNS 刺激中に淡蒼球と視床および感覚野との安静時脳機能結合が有意に低下することが観察された。今後、患者 (心身症、PTSD、パーキンソン病、新型コロナウイルス感染症後症候群) を対象とした特定臨床研究の実施が期待される。

【結論】

本研究により、神経回路特性に基づく精神疾患治療法の研究開発に資するためのトランスレーショナル研究のための基盤を NCNP 内に蓄積することができた。

【参考文献】

1. Kawashima Y, et al. Effects of riluzole on psychiatric disorders with anxiety or fear as primary symptoms: A systematic review. Neuropsychopharmacol Rep. 2023 Sep; 43(3):320-327.

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) 光照度が時間認知に及ぼす影響:我々は、深部体温やメラトニン分泌といった概日リズムと関連する秒単位の時間認知が、気分症の症候及び治療反応性と密接に関わることを見出している。光は概日リズムの強力な同調因子であるが、時間認知への影響については検討が乏しい。クロスオーバーデザインを用いて、2日間にわたり概日リズムへの光の影響が乏しい日中に、高照度光もしくは低照度光への曝露下において、時間産出法により10秒の時間認知を定量化し、光照度の時間認知への影響を健常人26名において検討した。

2) 時間認知と rTMS 治療効果の関連:NCNP センター病院に入院し反復性経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)を受けた患者を対象とした。3～6週にわたる治療期間において、秒単位の

時間認知の日内変動を時間産出法により評価し、治療効果との関連を20名のうつ病患者において検討した。

【結果と考察】

1) 時間産出中の高照度光条件(high-intensity light: HL)及び低照度光条件(low-intensity light: LL)における平均光照度はそれぞれ9,151 lux 及び445 lux であった。H-L 群における産出時間は、HL:11.87 秒、LL:11.08 秒、L-H 群における産出時間は、HL:12.71 秒、LL:11.98 秒であった。産出時間はLLに比べHLで平均6.6%長かった。

2) 解析を終えた11名について報告する。6秒・10秒いずれの時間産出課題においても産出時間が午前に比べ午後に短縮する日内変動を認めた。治療初期1週間における産出時間の日内変動差が最終的なハミルトンうつ病評価尺度得点変化を予測した(6秒:B=1.71, $p=.005$ 、10秒:B=2.47, $p=.003$)。

【結論】

秒単位の時間認知は概日リズムに紐づいた気分障害の生物学的な病態・治療反応性指標として有用であることが示唆される。今後、心理療法の治療効果との関連や脳内機序について検討したい。

【参考文献】

Yoshiike T, Kuriyama K, Benedetti F et al. Association of circadian properties of temporal processing with rapid antidepressant response to wake and light therapy in bipolar disorder. J Affect Disord 263: 72-79, 2020.

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 マウスおよび MK-801 投与薬理モデル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。ノンレム睡眠スピンドル波解析により、複数のラインでスピンドル波の異常が観察された。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が、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し、改良に着手した。

【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の複数のラインにおいて共通する生理学的指標の異常が観察された。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、研究成果の頑健性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】(業績)

Hirai Sayaka# , Miwa Hideki#,*, Shimbo Hiroko#, Nakajima Keisuke, Kondo Masahiro, Tanaka Tomoko, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Hirai Shinobu*, Okado Haruo*: Normal cortical laminar formation in *RP58*^{+/-} mice. *Mol Psychiatry*. 28:2173, 2023. (#: Equal contribution) *Corresponding Author

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 72 例と健常者 85 例のデータを収集した。また、既存の統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉スペクトラム症患者及び健常者の 5549 例の T1 強調脳 MRI 画像を用いて、FreeSurfer 解析を行い、大脳皮質厚及び大脳皮質面積について検討を行った。その結果、統合失調症と双極性障害において健常者と比較して有意な皮質厚の菲薄化が認められ、統合失調症とうつ病において健常者と比較して有意な皮質面積の小ささが認められた。健常者と比較した皮質厚菲薄化のパターンは、統合失調症、双極性障害、うつ病に共通性が認められ、健常者と比較した皮質面積の小ささのパターンは、統合失調症、うつ病、自閉スペクトラム症に共通性が認められた。

【考察】

本研究は四大精神疾患の大脳皮質菲薄化及び面積減少特徴を明らかにし、疾患ごとの共通性と特異性を明らかにしたことに意義があると考えられる。

【結論】

脳構造が精神疾患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) Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Okada N, Hashimoto N, Morita

K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ito S, Yamazaki R, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Miyata J, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, Yoshimura R, Abe O, van Erp TGM, Turner JA, Jahanshad N, Thompson PM, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. *Mol Psychiatry*, 28(11):4915–4923, 2023.

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。得られた資源をNCNP内外と連携して解析し、精神疾患の精密医療につなげたい。

【方法】

統合失調症、うつ病、双極性障害の患者、および健常対照者より同意が得られた場合、研究目的の腰椎穿刺を行い CSF を得るとともに、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20件が追加され精神疾患 CSF の在庫は累計1422検体(残量0を除いた数)となった。

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

前年度までに疾患横断的な CSF 分子解析で、特定の炎症性サイトカインが異常亢進した一群や、特定のアミノ酸が異常亢進した一群を見出していた。班員と連携して、それぞれの神経心理学的、脳画像的特徴を明らかにした。双方の変化は同時採取の血液ではみられず CSF 特異的

な変化であった(炎症性サイトカインは投稿中)。

③ 統合失調症 CSF 中 Myelin basic protein の解析

統合失調症の一部症例で Myelin basic protein が亢進しており、運動速度の低下や、頭頂部の白質障害と関連していることが判明した(Enokidaら投稿中)。

④ 精神疾患 CSF/血漿中ニューロペプチドの解析

帝京大学との共同研究により精神疾患のニューロペプチド5種の測定を行った。CSF ではないずれも定量下限以下であり、血液では各疾患で健常との差はみられなかった(文献1)。

⑤ 脳神経疾患研究への貢献

本研究で収集された健常・精神疾患 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、福島県立医大との共同研究で、

特発性脳髄液漏出症の CSF マーカーとして脳型トランスフェリンが有用であること(大うつ病、統合失調症、健常では変化なし、文献2)、大阪大学との共同研究によりアルツハイマー病(AD)の血液脳関門障害マーカーを見出す等の成果が得られた(文献3)。

⑥ 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に腰椎穿刺の研修を2回行った。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 CSF 解析と疾患横断的評価により、精神疾患の亜型候補マーカーが得られた。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. Hidese S et al., Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study. Neuropsychopharmacol Rep . 2023 43:57–68.
- 2: Hoshi et al., Brain-Derived Major Glycoproteins Are Possible Biomarkers for Altered Metabolism of Cerebrospinal Fluid in Neurological Diseases. Int J Mol Sci. 2023, 24:6084.
- 3: Tachibana K et al., Association of Plasma Claudin-5 with Age and Alzheimer Disease. Int J Mol Sci. 2024 25:1419
4. 服部功太郎、榎田嵩子、精神科領域における脳脊髄液検査の可能性、臨床検査、67(5), 2023 年 5 月

Development of novel treatments for psychiatric disorders based on biomarkers.

Tomiki Sumiyoshi, 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 isolation disrupts neurotransmission in the medial OFC-amygdala pathway, affecting social behavior and altering passive stress responses via the lateral OFC-amygdala pathway.

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. A clinical trial was conducted to explore possible indicators for taVNS in healthy adults (jRCTs032220332). The results indicated a significant reduction in sympathetic activity during taVNS. Significant reductions in resting brain functional connectivity were also observed, indicating potential applications of taVNS in treating various neurological conditions.

3. The Mental Illness Registry

The Mental Illness Registry (my-registry) 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, with the aim of using the information for pharmaceutical purposes, a new slot with disease-specific evaluation items was created to ensure reliability at the regulatory level. To this end, we applied for and were accepted into the Ministry of Health, Labour and Welfare's RWD Utilization Promotion Project, through which IT platform requirements were defined, system modifications and CSV were implemented. In addition, an automatic information collection system (Cyber-NP) from electronic medical records was introduced at seven facilities including NCNP to reduce the burden of medical information registration and promote recruitment.

4. A study of biomarkers for neuromodulation using brain neuroimaging

In this study, we obtained informed consent from 249 subjects and collected MRI, optical topography, biological samples (blood and cerebrospinal fluid), and clinical information. The mechanism of action and therapeutic effect of electroconvulsive therapy (ECT) were examined. PET scan before and after ECT was performed to analyze the neuroinflammatory response. The results suggested that microglial activation increased after ECT, with a particularly large increase in SUV_r (SUV of the region of interest/ SUV of the left ventricle) in MDD. To investigate the relationship between treatment responsiveness and neuroinflammatory levels, more sample are needed. In the future, we will identify subtypes, examine relapse/relapse indices, and examine prediction by intervention, as well as longitudinally utilizing the platform of the Mental Illness Registry.

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. Seconds range time perception as a circadian marker of mood disorders

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. Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals

According to the operational diagnostic criteria, psychiatric disorders such as schizophrenia (SZ), bipolar disorder (BD), major depressive disorder (MDD), and autism spectrum disorder (ASD) are classified based on symptoms. While its cluster of symptoms defines each of these psychiatric disorders, there is also an overlap in symptoms between the disorders. We hypothesized that there are also similarities and differences in cortical structural neuroimaging features among these psychiatric disorders. T1-weighted magnetic resonance imaging scans were performed for 5,549 subjects recruited from 14 sites. Effect sizes were determined using a linear regression model within each protocol, and these effect sizes were meta-analyzed. The similarity of the differences in cortical thickness and surface area of each disorder group was calculated using cosine similarity, which was calculated from the effect sizes of each cortical regions. The thinnest cortex was found in SZ, followed by BD and MDD. The cosine similarity values between disorders were 0.943 for SZ and BD, 0.959 for SZ and MDD, and 0.943 for BD and MDD, which indicated that a common pattern of cortical thickness alterations was found among SZ, BD, and MDD. Additionally, a generally smaller cortical surface area was found in SZ and MDD than in BD, and the effect was larger in SZ. The cosine similarity values between disorders were 0.945 for SZ and MDD, 0.867 for SZ and ASD, and 0.811 for MDD and ASD, which indicated a common pattern of cortical surface area alterations among SZ, MDD, and ASD. Patterns of alterations in cortical thickness and surface area were revealed in the four major psychiatric disorders. To our knowledge, this is the first report of a cross-disorder analysis conducted on four major psychiatric disorders. Cross-disorder brain imaging research can help to advance our understanding of the pathogenesis of psychiatric disorders and common symptoms.

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

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 20 CSF samples in this fiscal year (total 1,422 excluding depleted samples). Using those samples, (1) we identified specific inflammatory cytokines and amino acids showing abnormal elevations, which were associated with distinct neuropsychological and neuroimaging characteristics. These changes were specific to CSF and not observed in simultaneously collected plasma samples. (2) A subset of schizophrenia samples showed elevated levels of myelin basic protein, which were associated with decreased motor speed and white matter abnormalities in the parietal region. (3) A collaborative study with Teikyo University measured five neuropeptides in psychiatric disorders. Neuropeptide levels were below the quantitation limit in CSF, and no differences were observed in the plasmas between patients and healthy controls. (4) Collected CSF samples were widely used as controls in neurological disorder research. Collaborative studies with Fukushima Medical University and Osaka University yielded findings such as the usefulness of brain-type transferrin as a CSF marker for idiopathic intracranial hypotension and the identification of blood-brain barrier dysfunction markers in Alzheimer's disease. Through CSF analysis and cross-disease evaluation, potential subtype biomarkers for psychiatric disorders were identified. We aim to continue elucidating the

pathophysiology of psychiatric disorders and contribute to the development of treatment strategies using the obtained resources and data.