

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10320

研究課題名(和文) Kv3.1/3.2遺伝子変異を利用した統合失調症の病態評価指標の同定

研究課題名(英文) Identification of a biomarker for pathophysiology of schizophrenia using Kv3.1/3.2 gene mutations

研究代表者

柳 雅也 (YANAGI, Masaya)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10418775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の病態を指し示すことのできるバイオマーカーを探すため、聴性定常反応を利用した脳波測定とnear-infrared spectroscopy (NIRS)を用いた安静時脳血流の測定をおこなった。NIRSを用いた安静時脳血流では、安静時脳血流の定量法としてfMRIで用いられているamplitude of low frequency fluctuations (ALFF)やfractional ALFF (fALFF)の解析手法をNIRSに応用し、慢性期の統合失調症患者の前頭前野の内側部でALFF、fALFFともに減少しており、さらにALFFは幻聴の症状と負の相関を示すことを新たに見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来PETやfMRIなどの大掛かりな設備が必要であった安静時脳血流の測定を、簡便な検査手技であるNIRSを用いておこなえることが示されたことは、安静時脳血流測定法の臨床現場への有用性を高めることができる点において有意義である。また、検査課題への取り組みに難を抱えやすい統合失調症患者にとって、こうした負担の少ない検査を用いて病態研究に用いることができることは、今後のバイオマーカー開発にとって有用なものとなる。

研究成果の概要(英文)：We measured the auditory steady state response (ASSR) using electroencephalography (EEG) and the cerebral blood flow at rest using near-infrared spectroscopy (NIRS) to identify a biomarker for the pathophysiology of the prefrontal cortex in schizophrenia. In the analysis of the cerebral blood flow during resting-state, we applied the methods of the amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) and fractional ALFF (fALFF), which have been used in fMRI studies to quantify the resting-state blood flow, to the NIRS data. We found that both ALFF and fALFF were decreased in the medial prefrontal cortex of the chronic patients with schizophrenia, and that the ALFF was negatively associated with the symptoms of auditory hallucinations in the patients.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 前頭前野 聴性定常反応 安静時脳血流 NIRS

## 1. 研究開始当初の背景

現状、精神疾患の病状を把握し、どのような薬剤を選択するかは精神科医の経験に依っている。しかし多岐にわたる向精神薬が開発されつつある現況、とりわけ first in class となる新薬にあたっては、その臨床効果をこれまでの経験だけで推し測ることは困難となる。新薬を適切かつ速やかに精神疾患の治療に生かすためには、適応の有無を判定できるバイオマーカーの開発が求められる。

統合失調症の有力な病態仮説のひとつに、統合失調症の前頭葉では GABA ニューロン、とりわけその一群であるパルプアルブミンニューロンの機能が低下しているとする GABA 仮説がある。前頭葉のパルプアルブミンニューロンには、Kv3.1 と Kv3.2 と呼ばれる電位依存性カリウムチャネルが特異的に発現しており、これらのチャネルはパルプアルブミンニューロンがその特徴的な高頻度発火をおこなうために必須である。われわれは死後脳を用いた研究により、Kv3.1 の減少が統合失調症の前頭葉でみられ、抗精神病薬の投与によってその減少が改善されることを見出した (Yanagi M et al. *Mol Psychiatry*. 9(5):573-9. 2014)。さらに【基盤研究(C)平成 26~28 年度】課題の動物実験により、前頭葉で Kv3.1 が抗精神病薬の種類や用量に関わらず一律に増加するのは対照的に、Kv3.2 は抗精神病薬の種類や用量によって大きく異なることを見出した。これらのことは Kv3.2 が各種抗精神病薬の違いに関わる一方で、Kv3.1 はパルプアルブミンニューロンにおける抗精神病薬の共通した作用点であることを示唆する。近年、この Kv3.1 を標的とした統合失調症の新薬開発がすすめられている。

統合失調症の生物学的研究の中で最もエビデンスレベルの高いもののひとつに、前頭葉におけるガンマオシレーションの減少がある。ガンマオシレーションとは脳波計によって測定される 30~100Hz の速波であり、脳局所的に発生する賦活反応としてみられ、注意や記憶、認知などに関わるとされる。このガンマオシレーションを引き起こす中心的な役割を担っているのが、パルプアルブミンニューロンである (Cardin JA et al. *Nature* 459:663-7.2009)。ガンマオシレーションはさまざまな刺激によって賦活可能であるが、聴性定常反応を用いると安定したガンマオシレーションの測定がおこなえる。聴性定常反応の測定原理は、一定周期のリズム音を聞かせ、音刺激に同期した脳反応を加算平均により測定するものである。これまでの聴性定常反応を用いた研究では、ガンマ帯域である 40Hz や 80Hz の周期音刺激により、統合失調症の前頭葉でガンマオシレーションの振幅(power)や位相同期(phase locking)が減少すると報告されている (McNally JM and McCarley RW. *Curr Opin Psychiatry* 29:202-10.2016)。

## 2. 研究の目的

前頭葉のパルプアルブミンニューロン機能不全を反映できるバイオマーカーを同定する。ガンマオシレーションを有力な候補に、さらには安静時脳血流などのバイオマーカーも加えて、前頭葉におけるパルプアルブミンニューロンの発火不良を検知できる鋭敏な指標づくりをおこなう。

## 3. 研究の方法

Kv3.1 と Kv3.2 チャネルが前頭葉のパルプアルブミンニューロンの高頻度発火を司ることを利用し、これらの遺伝子変異を用いてガンマオシレーションなどをバイオマーカーの候補として評価する。

- (1) Kv3.1 と Kv3.2 遺伝子の遺伝子解析をおこなうことを目的に、DSM-5 に基づいて診断された統合失調症患者および健常ボランティアから研究参加への同意を得、採血をおこなう。
- (2) 聴性定常反応の測定機器を用い、40Hz の周期音刺激によって前頭葉のガンマオシレーションを測定し、振幅や位相同期といった評価指標を抽出する。
- (3) ガンマオシレーションと同様に前頭葉機能の脳基盤を推し量るために必要な安静時脳血流の測定を、near-infrared spectroscopy (NIRS)を用いておこなう。

#### 4. 研究成果

統合失調症患者におけるガンマオシレーションの計測では、これまでの報告と一致して、統合失調症の前頭葉では、40Hz の聴性定常反応においてガンマオシレーションの減少がみられることが確認できた。NIRS を用いた安静時脳血流の解析としては、従来 fMRI 研究において安静時脳血流の定量法として用いられてきた amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) や fractional ALFF (fALFF) の解析手法を NIRS に応用し、慢性期の統合失調症患者では、従来の fMRI 研究による報告と一致して、前頭前野の特に内側部に対応する NIRS チャンネル群において安静時脳血流が低下していることを見出し、欧文雑誌に報告した (*Hosomi et al. Sci Rep. 9(1):5283. 2019*)。さらに統合失調症の前頭前野内側部で見られた ALFF の低下は、特に内側下部に位置する NIRS チャンネルにおいて、統合失調症の幻覚症状と有意な負の相関があることを見出し、この結果の報告を現在欧文雑誌に投稿している。今後の計画としては、これら患者にとって負担の少ない検査法によって得られる、安静時脳血流と聴性定常反応の2種類のバイオマーカーを組み合わせることにより、統合失調症の前頭前野における病態の神経基盤についてより詳細な検討を加えることができるのではないかと考えている。血液サンプルの採集は引き続き統合失調症患者からの同意を得て継続できているが、Kv3.1 遺伝子および Kv3.2 遺伝子の遺伝子解析は経済的および時間的制約のなか、おこなえなかった。ガンマオシレーションや安静時脳血流のデータに同遺伝子の遺伝解析を加えた検討は、引き続き今後の課題とする予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hosomi Fumiharu, Yanagi Masaya, Kawakubo Yoshihiro, Tsujii Noa, Ozaki Satoshi, Shirakawa Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Capturing spontaneous activity in the medial prefrontal cortex using near-infrared spectroscopy and its application to schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-41739-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawakubo Y, Yanagi M, Tsujii N, Shirakawa O.	4. 巻 13
2. 論文標題 Repetition of verbal fluency task attenuates the hemodynamic activation in the left prefrontal cortex: Enhancing the clinical usefulness of near-infrared spectroscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0193994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0193994	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 柳雅也
2. 発表標題 NIRSを用いた統合失調症前頭葉の安静時脳血流測定
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細見史治、柳雅也、川久保善宏、土屋有希、廣瀬智之、三川和歌子、辻井農亜、尾崎哲、白川治
2. 発表標題 統合失調症における自発的脳活動のNIRSを用いた検討
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳 雅也, 細見 史治, 川久保 義宏, 土屋 有希, 廣瀬 智之, 三川 和歌子, 辻井 農亜, 尾崎 哲, 白川 治
2. 発表標題 A preliminary study of near-infrared spectroscopy to measure a resting state activity in prefrontal cortex of schizophrenia
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細見史治、柳雅也、川久保善宏、石田静香、尾崎哲、白川治
2. 発表標題 Measuring the resting-state activity of the medial prefrontal cortex in schizophrenic patient using near-infrared spectroscopy
3. 学会等名 WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) 2018 KOBE (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細見史治 柳雅也 川久保善宏 土屋有希 広瀬知之 三川和歌子 辻井農亜 白川治
2. 発表標題 Near Infrared Spectroscopy (NIRS) を用いた安静時脳血流賦活の測定
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>近畿大学医学部精神神経科学教室ホームページ  <a href="https://www.med.kindai.ac.jp/psycho/">https://www.med.kindai.ac.jp/psycho/</a></p>
---

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	白川 治  (SHIRAKAWA Osamu)  (40243307)	近畿大学・医学部・教授    (34419)	
研究分担者	細見 史治  (HOSOMI Fumiharu)  (40580783)	近畿大学・医学部・助教    (34419)	
研究分担者	川久保 善宏  (KAWAKUBO Yoshihiro)  (40716429)	近畿大学・医学部・助教    (34419)	