

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08059

研究課題名(和文) Sensorimotor gating障害の分子基盤と脳基盤の解明

研究課題名(英文) Research on molecular and brain basis for sensorimotor gating dysfunction

研究代表者

松尾 淳子 (Matsuo, Junko)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 精神診療部・科研費研究員

研究者番号：60838457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：プレパルス抑制検査(PPI)を用いてSensorimotor gating (SMG)機能と認知機能との関連を健常者で調べ、SMG機能と注意集中力/作業記憶や知覚統合機能が関連するとの結果を得た。SMG機能と脳脊髄液中のモノアミン代謝産物や神経炎症関連物質の濃度との関連を大うつ病性障害患者で調べ、未服薬群において、セロトニンとドーパミンの比率の異常や、フィブリノーゲン、インターフェロン(IFN- $\beta$ )などの神経炎症関連物質の増加がうつ症状の悪化やSMG障害と関連することを裏付ける結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SMG障害は統合失調症や気分障害の精神症状が重い時に出現するが、その原因や影響は十分明らかになっていない。

今回、服薬の影響のない健常者や未服薬の患者のデータを用いて、SMG障害の分子基盤としてモノアミン代謝系の異常や神経炎症があるとの仮説や、SMGの低下が集中困難や思考障害に繋がるとの仮説を支持する結果が得られたことは、SMG障害のバイオマーカー開発や病態研究、治療法の樹立に新たな展望が開けることが期待でき、学術的に極めて有意義である。また、本研究の結果がSMG異常や関連した認知機能を標的にした創薬や介入(ドーパミンを増やす食事・運動・睡眠など)のヒントになることが期待でき、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：The relationship between sensorimotor gating (SMG) function and cognitive function was examined in healthy subjects using the prepulse inhibition (PPI) test, and results showed that SMG function was associated with attention/working memory and perceptual integration function.

The relationship between SMG and concentrations of monoamine metabolites and neuroinflammation-related substances in cerebrospinal fluid was also examined in patients with major depressive disorder (MDD), and the results supported that abnormal serotonin/dopamine ratios and increased levels of fibrinogen and interferon-beta (IFN- $\beta$ ) were associated with worsening depressive symptoms and SMG impairment in the unmedicated MDD group.

研究分野：精神神経科学

キーワード：sensorimotor gating プレパルス抑制検査(PPI) 脳脊髄液(CSF) フィブリノーゲン IFN- $\beta$  HVA/5-HIAA MHPG 大うつ病性障害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

感覚情報の入力と出力は皮質 線条体 視床回路で行われるが、情報処理の効率化のために過剰な刺激入力は抑制される仕組みがあり、これを Sensorimotor gating (SMG) と呼ぶ。統合失調症や気分障害では、精神症状が重い時には SMG 機能が低下することが知られており、思考障害や妄想などに繋がると考えられている。一方、これらの患者では、疾患の症状のほか認知機能障害が見られ、寛解後も一部が残存する。一部の患者では、前頭皮質と視床をつなぐ神経線維の結合の減弱や海馬の萎縮も報告されている。これらの精神疾患の病態に、脳内のカテコールアミンやセロトニンなどのモノアミン系神経伝達物質の異常や、神経炎症関連物質が重要な役割を果たしていると考えられるが、SMG 障害と認知機能障害、白質や海馬の病変、神経伝達物質、炎症関連物質の相互の関連は十分に明らかになっていない。脳脊髄液 (CSF) は脳内病態をよく反映するが、本研究において我々は CSF を用いて精神疾患患者や健常者のモノアミン類や炎症関連物質と SMG 機能との関連について検討し、病態を明らかにすることを目的とした。

### 2. 研究の目的

- (1) SMG 障害の分子基盤を明らかにする (炎症関連分子やモノアミン類との関連)
- (2) SMG 障害の脳基盤を明らかにする (脳の海馬や白質病変との関連)

### 3. 研究の方法

当初、研究参加者を新たにリクルートしてサンプル数を追加する予定であったが、2019年3月から現在まで COVID-19 の流行で臨床研究が中断していたため、既存のデータのみで解析を行った。SMG の検査法では、聴覚刺激を用いたプレパルス抑制検査 (Prepulse inhibition test, PPI) が汎用されている。PPI 検査、CSF 解析、MRI 検査、認知機能検査、症状評価を同時期に行った症例について検討した。

<対象> 研究部の Web サイトや地域紙での募集に応募いただいた、国立精神・神経医療研究センターや近隣の病院で治療中の気分障害 (うつ病、双極性障害) 患者、統合失調症患者、および健常者のうち、研究について文書で説明を行い、書面で同意を得られた者を対象とした。

<精神医学的評価> 患者に対しては、家族歴や既往歴、病歴などの臨床情報に加え、気分障害に対してはハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) とヤング躁病評価尺度、統合失調症に対しては陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) による症状評価を行った。健常者については、精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) に基づいた面接により、精神疾患の既往や罹患がないことを確認した。

<PPI 検査> SMG 機能を、計 35 回の音刺激に対する瞬目の大きさを筋電位で計測し、プレパルスを伴う時の瞬目の抑制率 (PPI%) を算出した。瞬目が無反応の人と PPI が極値 (<0%) の症例は解析から除外した。PPI 検査の設定条件のうち、プレパルスの大きさが 90dB もしくは 86dB、インターバルが 120ms の時の PPI% が SMG 障害を検出するのに最も鋭敏なため、この指標を相関解析に用いた。

<神経炎症関連物質> 免疫測定法を用いて、CSF 中のフィブリノーゲンと 19 種類の炎症性サイトカインの濃度を測定した。

<モノアミン代謝産物> CSF 中のドーパミンの代謝産物であるホモバリン酸 (HVA)、ノル

アドレナリンの代謝産物である 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (MHPG)、セロトニンの代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の濃度、およびこれらの比率 (HVA/5-HIAA など) について調べた。

<脳画像検査> MRI(シーメンス製 3 テスラ)を用いて、T1 強調 3 次元撮像および拡散 MRI 撮像を行った。全脳の灰白質と白質の密度・容積を voxel-based morphometry(VBM)法を用いて解析したほか、海馬等の皮質の体積は statistical parametric mapping (SPM)や海馬のサブフィールド解析といった脳解析プログラムを用いて算出した。

<認知機能検査> 日本人で標準化されているウェクスラー成人知能検査第 3 版 (Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-III) やウェクスラー記憶検査 (Wechsler Memory Scale: WMS) などを実施した。

#### <統計解析>

PPI%の分布が非正規分布のため、解析はすべてノンパラメトリック検定で行った。健常者の PPI%には性差がある(男性>女性)ことが知られているため、健常群での解析は男性のみを対象とし、うつ病患者では性差がなかったため男女合わせて解析した。MRI については症例不足のため、統計的に有意な結果を得ることができなかった。

1) SMG の指標である PPI%と認知機能との関連は、服薬や症状、生理周期の影響を排除するため、男性の健常者 (112 名) のデータを用い、PPI 検査の無反応型を除いた 69 名で Spearman の相関解析を行った。

2) PPI%と症状や、CSF 中のモノアミン類の濃度との関連は、症例数が十分に確保できたうつ病患者について行った(服薬群 65 名、未服薬群 26 名)。モノアミン代謝産物の濃度は服薬により変化するため、PPI%とモノアミン代謝産物濃度との相関を、服薬群、未服薬群に分けて解析した (Spearman)。

3) 我々の先行研究で CSF 中の 19 種類のサイトカインの中で、インターフェロン (IFN- $\beta$ ) のみがうつ病群で健常群に比べ有意に高かったことから、PPI%と症状や、CSF 中の神経炎症物質との関連は、フィブリノーゲンと IFN- $\beta$  の濃度を神経炎症の指標に用いて解析した。うつ病患者群 (50 名) の大半が服薬していた。フィブリノーゲンは年齢と正の相関があるため、年齢と性を共変量に入れて偏相関解析を行った。

#### 4. 研究成果

主な成果は以下の 3 つである。

##### 1) 健常群における SMG 機能と認知機能との関連

健常群 (69 名) では、SMG 機能が低い、つまり PPI%が低いほど WMS の注意集中度力 (作業記憶) の指標が低い ( $r = 0.249$ ,  $p = 0.039$ ) という、有意な正の相関が見られた。WAIS-III でも、SMG 機能が低いほど、「語音整列」という、仮名と数字を聞いて順番を並べ替える複雑な作業記憶の課題 ( $r = 0.272$ ,  $p = 0.024$ ) や、「絵画配列」という、絵の細部に注目して絵カードを時系列に並べ替える課題 ( $r = 0.274$ ,  $p = 0.023$ ) の得点が低いという有意な正の相関が見られた。聴覚情報、視覚情報のいずれにおいても注意集中度力と SMG との関連が確認されたことから、SMG 障害が注意集中度力や正確な情報処理の低下と関連する可能性が示唆された。

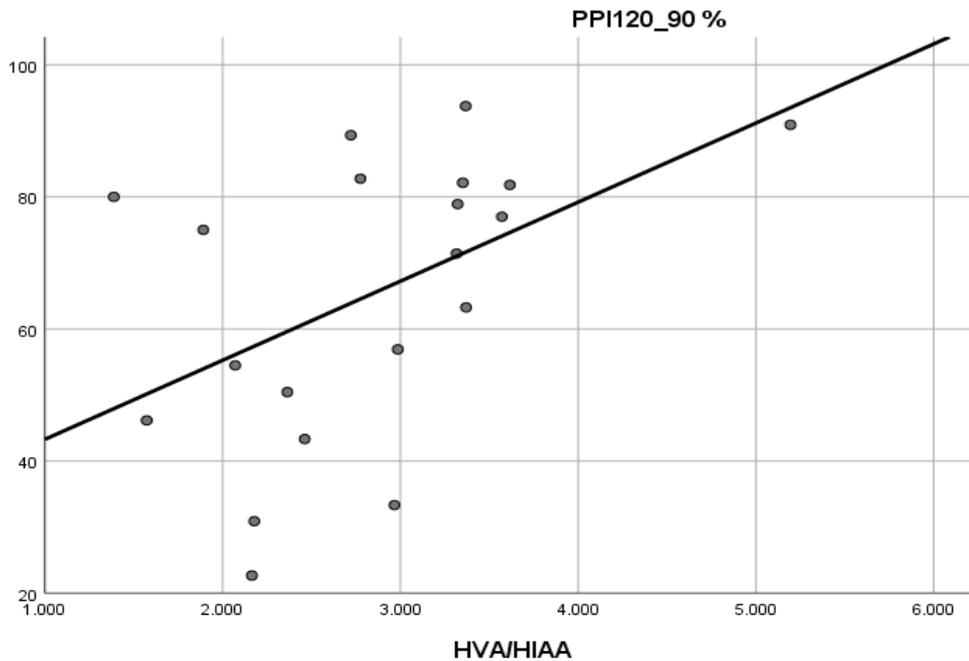
##### 2) うつ病患者群における SMG 機能と CSF 中のモノアミン代謝産物濃度との関連

未服薬群では SMG 機能と HVA/5-HIAA が有意な正の相関 ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.0031$ 、図 1) を

示した一方、服薬群ではモノアミン代謝産物と SMG 機能との間に相関は見られなかった。

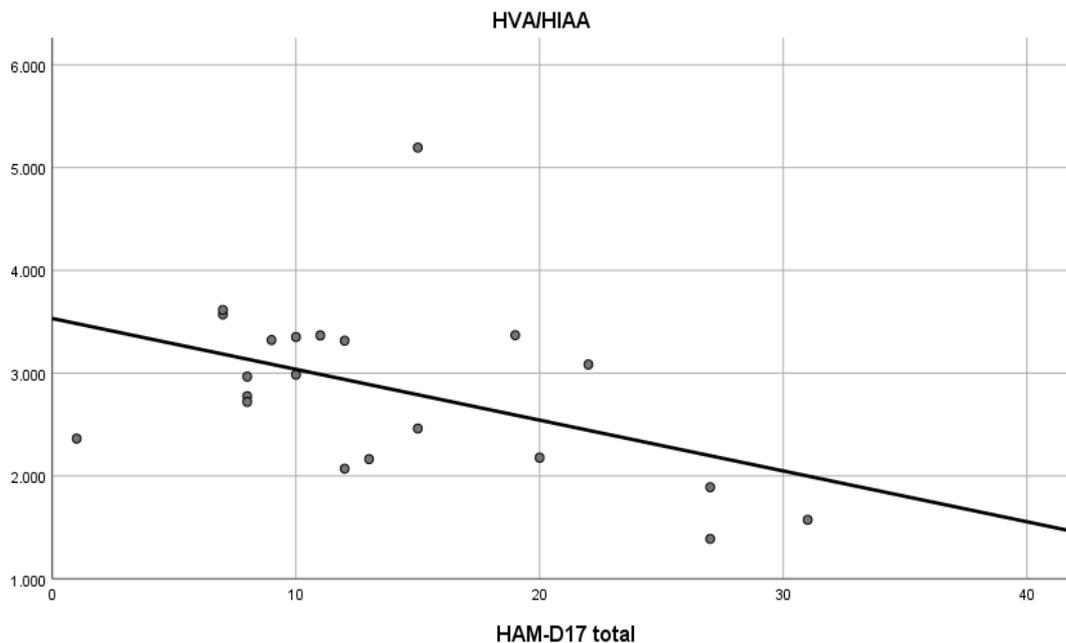
図 1

PPI%



うつ病患者の未服薬群(26名)では、うつの重症度と HVA/5-HIAA との間に有意な負の相関 ( $r = -0.447$ ,  $p=0.022$ , 図 2)が見られ、服薬群(65名)ではうつの重症度と MHPG との間に有意な負の相関 ( $r = -0.251$ ,  $p=0.045$ )が見られた。

図 2



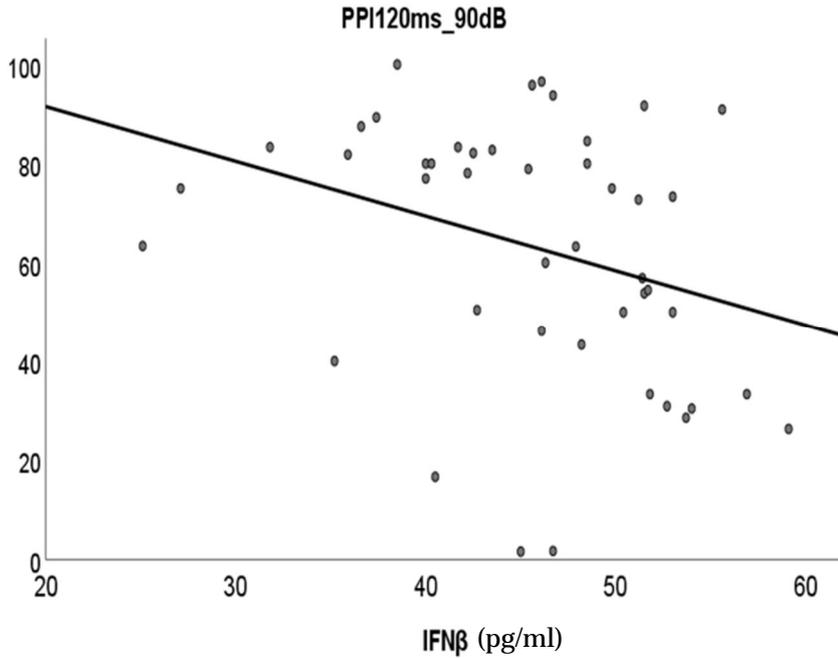
未服薬群での結果から、代謝異常によりドーパミンとセロトニンの比率が崩れることと、うつ症状の悪化や SMG 障害が関連することが示唆された。

### 3) うつ病患者群における SMG 機能と IFN- $\beta$ およびフィブリノーゲンの濃度との関連

うつ病患者群(45名)では、SMG 機能と IFN- $\beta$  との間に有意な負の相関が見られた ( $r = -0.379$ ,  $p=0.010$ , 図 3)。

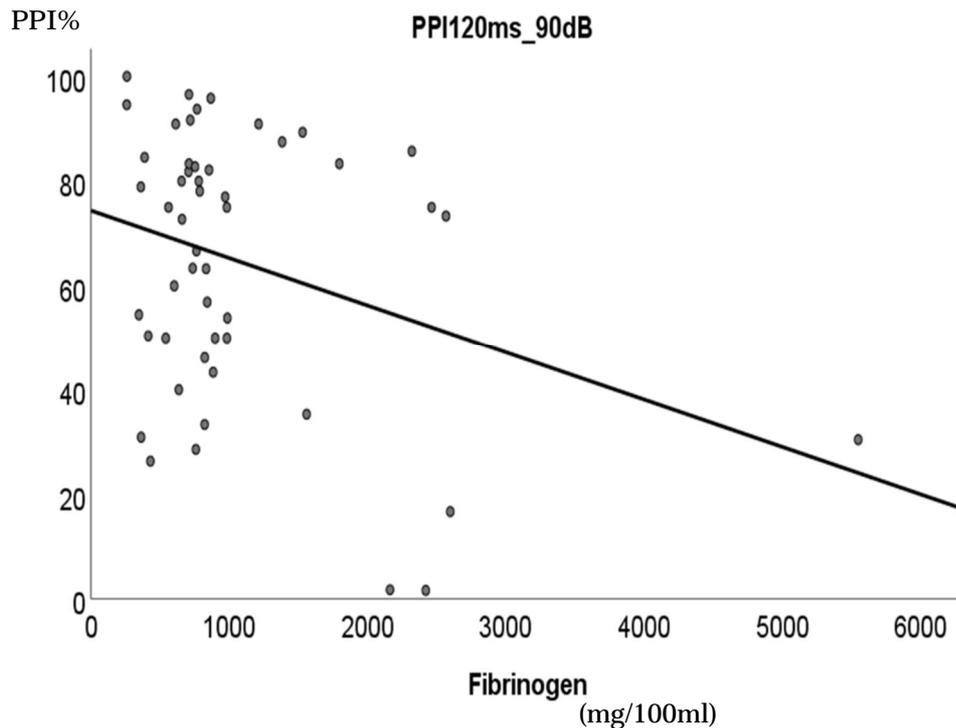
図 3

PPI%



また、SMG 機能とフィブリノーゲンとの間にも有意な負の相関が見られた((38 名) ( $r = -0.327$ ,  $p=0.040$ , 図 4) が、5000mg/100ml を超える極値 1 名を除くとうつ病全体では相関が有意傾向になった。フィブリノーゲンの濃度は大半が 1000mg/100ml 以下であり、その群ではフィブリノーゲンの影響は見られなかったが、2000mg/100ml を超える異常高値群では SMG 障害が生じる可能性が示唆された。

図 4



< 結論 >

以上の結果から、SMG 障害が集中困難と関連していること、モノアミン代謝の異常や神経炎症が SMG 障害と関連している可能性が支持された。本研究は、抗炎症作用を持つ物質やモノアミン類のシグナルを修飾する薬剤が SMG 機能を改善させる可能性を示唆し、精神疾患における認知機能改善などの治療法にもつながりうる、非常に重要な結果を明らかにできた。

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 Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Yoshida S, Ota M, Kunugi H	4. 巻 11
2. 論文標題 Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokine Levels in Patients With Major Psychiatric Disorders: A Multiplex Immunoassay Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 594394
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2020.594394.	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 Matsuo J, Hori H, Ishida I, Hiraishi M, Ota M, Hidese S, Yomogida Y, Kunugi H	4. 巻 75 (4)
2. 論文標題 Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) in Japanese patients with bipolar and major depressive disorders in euthymic and depressed states.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 128-137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.13191.	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松尾淳子、石田一希、平石萌子、太田深秀、秀瀬真輔、堀弘明、寺石俊哉、功刀浩
2. 発表標題 双極性障害と大うつ病性障害患者の認知機能の比較
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾淳子、石田一希、太田深秀、秀瀬真輔、堀弘明、蓬田幸人、功刀浩
2. 発表標題 健常成人における感覚ゲーティングと認知機能
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾淳子、服部 功太郎、秀瀬真輔、篠山 大明、横田 悠季、松村 亮、石田一希、太田深秀、堀弘明、蓬田幸人、功刀浩
2. 発表標題 統合失調症の脳脊髄液中のフィブリノーゲン：健常者との比較および症状・服薬との関連
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾淳子、服部 功太郎、秀瀬真輔、篠山 大明、横田 悠季、松村 亮、石田一希、太田深秀、堀弘明、蓬田幸人、功刀浩
2. 発表標題 気分障害患者の脳脊髄液中のフィブリノーゲン：健常者との比較および症状・服薬との関連
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾淳子、石田一希、太田深秀、秀瀬真輔、堀弘明、蓬田幸人、功刀浩
2. 発表標題 双極性障害患者の握力と認知機能
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾 淳子、秀瀬 真輔、服部 功太郎、篠山 大明、横田 悠季、松村 亮、石田 一希、太田 深秀、堀 弘明、蓬田 幸人、功刀 浩
2. 発表標題 Association between sensorimotor gating and cerebrospinal fluid inflammatory cytokine levels in patients with major depressive disorder: a pilot study
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 1)松尾淳子、服部功太郎、秀瀬真輔、太田深秀、蓬田幸人、石田一希、平石萌子、小川眞太郎、功刀浩
2. 発表標題 Association between sensorimotor gating and cerebrospinal fluid monoamine metabolite and fibrinogen levels: A preliminary study
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	太田 深秀  (Ota Miho)  (00582785)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・客員研究員   (82611)	
研究分担者	服部 功太郎  (Hattori Kotaro)  (50415569)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・メディカルゲノムセンター・部長   (82611)	
研究分担者	秀瀬 真輔  (Hidese Shinsuke)  (50832763)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・客員研究員   (82611)	
研究分担者	功刀 浩  (Kunugi Hiroshi)  (40234471)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・客員研究員   (82611)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------