

## ■ PCN だより

## PCN Volume 68, Number 5 の紹介

2014年5月発行のPsychiatry and Clinical Neurosciences (PCN) Vol. 68, No. 5には、PCN Frontier Reviewが1本、Regular Articlesが7本掲載されている。今回はこの中より海外から投稿された4本の内容と、日本国内からの論文については、著者をお願いして日本語抄録をいただき紹介する。

## (海外からの投稿)

## Regular Articles

1. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase/methylenetetrahydrofolate reductase genes and cognition in late-onset depression

X. Wang, Z. Wang, Y. Wu, Y. Yuan, Z. Hou and G. Hou

Department of Psychiatry, The 4th People's Hospital of Wuhu City, Wuhu, China

遅発性うつ病におけるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ遺伝子およびメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子と認知機能の相関解析

【目的】精神疾患患者および健常者において、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 遺伝子が認知機能に関連する可能性が明らかになってきた。COMT およびメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) の代謝経路は、密接に相互連絡している。本研究の目的は、遅発性うつ病 (late-onset depression: LOD) 患者、および COMT Val/Val ホモ接合型で MTHFR の T アレルを保有する神経心理学的検査の成績不良者を対象に、COMT-MTHFR 遺伝子型が認知機能に影響を及ぼすかどうかを検討することである。【方法】対象は、DSM-IV の大うつ病性障害の診断基準に適合する非血縁の LOD 患者 97 名、および一般健常対照者 103 名である。患者群の全員と健常対照者群の 44 名が神経心理学的検査を全て完了した。患者および健常対照者の COMT (rs4680) および

MTHFR (rs1801133) の変異を PCR-RFLP 法により判定した。【結果】2種類の多型の各アリルならびに遺伝子多型の頻度は、LOD 患者と健常対照者で有意差はなかった。神経心理学的検査の成績に対する COMT および MTHFR 遺伝子型の著明な影響は確認されなかった。診断にかかわらず、Symbol Digit Modalities Test の成績に対する COMT Val158Met 多型と MTHFR C677T 多型の有意な相互作用が認められた ( $P < 0.05$ )。複数の共変量で調整後、COMT Met/Met 型で MTHFR C/C 型の被験者は、Symbol Digit Modalities Test の成績が良好であった。【結論】本研究の結果から、COMT または MTHFR が単独で認知機能に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。しかし、COMT Val158Met 多型と MTHFR C677T 多型の相互作用が認知機能に関連する可能性はある。今後、大規模な研究により LOD 患者における遺伝子の役割を再度確認する必要がある。

2. Anterior cingulate cortex and cerebellar hemisphere neurometabolite changes in depression treatment: A  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy study  
L-P. Chen, H-Y. Dai, Z-Z. Dai, C-T. Xu and R-H. Wu

Department of Mental Health, Shantou University Medical College, Shantou, China

Department of Neurology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou, China

うつ病治療時の前帯状皮質および小脳半球における神経細胞代謝物の変化： $^1\text{H}$  MRS による研究

【目的】大うつ病性障害 (MDD) に関連のある生化学的異常を検出するため、抗うつ剤治療前後の両側背外側前頭前野、前帯状皮質 (ACC)、および小脳半球を single-voxel  $^1\text{H}$  MRS を用いて評価した。【方法】成人 MDD 患者 15 名、および年齢と性別を適合させた健

常対照者15名を被験者とした。試験開始時に全被験者の脳MRSを撮影し、患者については8週間の抗うつ剤治療後に再度撮影した。【結果】ベースライン時において、両側ACCのN-アセチルアスパラギン酸(NAA)、グルタミンとグルタミン酸の総和(Glx)、およびミオイノシトール(MI)の値は、対照群に比べ、MDD患者群で有意に低かった( $P < 0.05/3$ )。両側小脳半球のMIも、対照群に比べ、MDD患者群で低下していた。治療後、MDD患者群のACCのNAA、Glx、およびMIの低下は改善し、NAAおよびGlxはベースライン値に比べ高値を示した。また、両側小脳半球のMI値も改善した。右側小脳半球のMIおよびコリンの値は、ベースライン値に比べ上昇した。【結論】ACCおよび小脳半球における代謝異常はMDDに関与すると思われる。抗うつ剤はこれらの部位の局所的な代謝異常を改善する可能性がある。

### 3. Behavioral and brain measures (N400) of semantic priming in patients with schizophrenia : Test-retest effect in a longitudinal study

C. Besche-Richard, G. Iakimova, M. -C. Hardy-Baylé and C. Passerieux

Cognition, Health and Socialization Laboratory, Reims Champagne-Ardenne University, Reims, France  
French University Institute, Paris, France

統合失調症患者における意味的プライミングの行動指標および脳活動指標 (N400) : 縦断的研究における再検査効果

【目的】本研究の目的は、統合失調症患者にみられる行動および・またはN400の意味的プライミング(SP)効果の減弱は、本疾患の安定した認知特性であるのか、あるいは各患者の症状の重症度に影響されるのかを検討することである。【方法】SP課題を遂行した統合失調症患者15名および健常者10名に対して、1年後、同一課題の再検査を実施し、SPの行動指標および事象関連電位指標を2回計測した(初回検査および再検査)。【結果】初回検査時、行動指標および事象関連電位指標(N400成分の振幅)から、患者群でSP減弱が認められた。再検査時、行動指標に基づくSPには依然として減弱がみられたが、N400でのSPは有意に改善した。【結論】以上の結果から、統合失調症にお

けるN400のSP減弱は、本疾患の安定した認知特性とみなすべきでないことが明らかになった。認知機能および脳機能は統合失調症の経過に伴い変化する可能性があるが、これらの微細な変化に対するSPの行動指標とN400指標の感度には差があった。

### 4. Sleep EEG effects of anti-gluco- and anti-mineralocorticoids in old-aged men : Pilot study

C. Demiralay, A. Agorastos, A. Steiger and K. Wiedemann

Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

高齢男性の睡眠脳波に対する抗グルココルチコイドおよび抗ミネラルコルチコイドの作用 : 予備的研究

【目的】加齢に伴う睡眠の変化は、視床下部・下垂体・副腎系の反応性の変化、ならびにグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドの受容体(GRおよびMR)レベルでのフィードバック阻害の低下が原因であると考えられている。この二元的な受容体系に関して、高齢者における特異的な役割を検討するため、予備的研究として、MR拮抗薬スピロラクトンおよびGR拮抗薬ミフェプリストンが高齢男性の睡眠脳波(EEG)に及ぼす作用を比較した。【方法】健康な高齢男性(6名, 65~91歳)に3回にわたり単盲検下でミフェプリストン、スピロラクトン、およびプラセボをランダム順で別々に投与し、夜間睡眠EEGを記録した。【結果】ミフェプリストンを投与したとき、覚醒時間の増加、睡眠段階2とレム睡眠の減少、およびレム睡眠潜時の延長が夜間前半に認められたが、スピロラクトンは睡眠EEGに大きな影響を及ぼさなかった。【結論】GR拮抗によって加齢に伴う睡眠パターンの変化が増強される可能性があり、睡眠構造の加齢変化におけるGRシグナル低下の関与が裏付けられた。

(文責 : 久住一郎 PCN 編集委員)

## (日本国内からの投稿)

## PCN Frontier Review

1. Cognitive neuroscience of social emotions and implications for psychopathology: Examining embarrassment, guilt, envy, and schadenfreude

*K. F. Jankowski and H. Takahashi*

社会的情動の認知神経科学とその精神病理的意義：羞恥心、罪責感、妬み、およびシャーデンフロイデを通して

社会的情動は社会的な相互作用で惹起される情動で、社会的に適切な行動を促進し、社会的に不適当なものを抑制するのに、不可欠である。社会的情動の処理異常は、人間関係の障害に関与し、精神症状の発現と維持にも重要な役割を果たす。様々な社会的情動の神経基盤を解明するのは精神・神経疾患のよりよい理解と治療の窓口となる。道徳認知と社会的情動処理は前頭-側頭-皮質下のネットワークを広く巻き込み、共感、他者や自己理解、報酬などの処理にかかわる。本総説では特に、羞恥心、罪責感、妬み、およびシャーデンフロイデの神経基盤について概説する。羞恥心、罪責感、マイナス評価の次の規則を違反することで自身のマイナス評価によって喚起される自意識情動で前頭-側頭のネットワークを巻き込む。羞恥心は社会的な規則違反によって喚起され、概念的な社会的知識を処理する前方の側頭部をより動員する。罪責感、道徳的な違反によって喚起され他者理解や行動変容に関与する前頭前野をより動員する。妬み、およびシャーデンフロイデは、他者の運勢にかかわる情動で社会的比較によって喚起され、前頭葉-線条体のネットワークを巻き込む。妬みは他者の幸福における不快を表して、認知的不協和を表す背側前部帯状皮質の活動を増加させて、報酬関連の線条体領域の活動を減少させる。シャーデンフロイデは他者の不運における喜びを表して、共感に関連する島の活動を減少させて、報酬関連の線条体領域の活動を増加させる。これらの精神病理や治療に向けての意義についても議論する。

## Regular Articles

1. Effect of L-theanine on sensorimotor gating in healthy human subjects

*M. Ota, C. Wakabayashi, J. Matsuo, Y. Kinoshita, H. Hori, K. Hattori, D. Sasayama, T. Teraishi, S. Obu, H. Ozawa and H. Kunugi*

健常者の感覚運動フィルター機構に対する L-theanine の影響

L-theanine は日本で 1950 年に玉露から発見されたアミノ酸の一種である。緑茶茶葉の乾燥重量における 1~2% を占めており、カップ一杯の緑茶には平均 8~30 mg 程のテアニンが含有されている。これまでの研究から L-theanine は認知機能に影響を及ぼすことが明らかになっている。これまでに我々のグループは、感覚運動フィルター機構の指標の 1 つであるプレパルス抑制試験 (PPI) を MK-80 により障害したマウスに L-theanine を投与すると PPI が改善することを明らかにした。今回我々は健常被験者を対象に L-theanine がもつ PPI への影響を検証した。14 名の被験者 (男性 7 人、女性 7 人、平均年齢 31.0 ± 7.0 歳) を対象に、各被験者に L-theanine を 0, 200, 400, もしくは 600 mg の計 4 回、単回投与を行い、内服後 90 分の PPI を測定した。被験者には内服量がわからないよう投与を行った。その結果、200 mg, 400 mg を投与した際には、プラセボのみを飲ませた時と比較して PPI 抑制率に改善がみられた。しかし 600 mg を投与した時には有意な改善は認められなかった。他に startle に対する反応性や、繰り返し検査による習慣性は L-theanine 内服量と有意な関連は認められなかった。このことから L-theanine はある一定の濃度範囲において PPI を改善する効果を示すことが明らかとなった。

2. Clinical features of patients with designer-drug-related disorder in Japan : A comparison with patients with methamphetamine- and hypnotic/anxiolytic-related disorders

*T. Matsumoto, H. Tachimori, Y. Tanibuchi, A. Takano and K. Wada*

わが国の脱法ドラッグ関連障害患者の臨床的特徴に関する研究：覚せい剤および睡眠薬・抗不安薬関連障害患者との比較

【背景と目的】近年わが国では脱法ドラッグ乱用が深刻な社会問題となっている。本研究の目的は、脱法ドラッグ関連障害 (designers drugs-related disorder : DDRD) 患者の臨床的特徴を、覚せい剤関連障害 (methamphetamine-related disorder : MARD) 患者および睡眠薬・抗不安薬関連障害 (hypnotics/anxiolytics-related disorder : HARD) 患者との比較を通じて明らかにすることである。【方法】2012年「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」のデータベースから、DDRD患者126例、MARD患者138例、HARD患者87例の情報を抽出し、DDRD患者の臨床的変数を、MARD患者とHARD患者と比較した。【結果】多変量解析の結果、MARD群とDDRD

群との弁別に有意に影響する独立変数は、年齢 ( $P < 0.001 : 1.17 [1.11 \sim 1.22]$ )、性別 ( $P < 0.001 : 0.08 [0.03 \sim 0.23]$ )、学歴 ( $P = 0.001 : 3.66 [1.71 \sim 7.85]$ )、暴力団との関係 ( $P < 0.001 : 10.22 [3.88 \sim 26.95]$ )、F1x.1有害な使用 ( $P = 0.004 : 0.11 [0.02 \sim 0.48]$ )、F1x.5精神病性障害 ( $P = 0.044 : 0.44 [0.20 \sim 0.98]$ )であった。一方、HARD群とDDRD群との弁別に有意に影響する独立変数は、年齢 ( $P < 0.001 : 1.15 [1.08 \sim 1.22]$ )、性別 ( $P < 0.001 : 0.05 [0.02 \sim 0.17]$ )、薬物使用の理由/誘われて・断り切れずに ( $P = 0.044 : 0.04 [0.00 \sim 0.92]$ )、薬物使用の理由/刺激を求めて ( $P = 0.001 : 0.07 [0.02 \sim 0.37]$ )、薬物使用の理由/不安の軽減 ( $P = 0.013 : 3.86 [1.32 \sim 11.28]$ )、薬物使用の理由/不眠の軽減 ( $P = 0.013 : 11.20 [2.53 \sim 49.58]$ )、F1x.5精神病性障害 ( $P = 0.001 : 0.05 [0.01 \sim 0.27]$ )であった。【結論】DDRD患者はMARD患者およびHARD患者に比べて若年かつ男性に多く、生活背景についてはHARD患者と共通していた一方で、薬物使用の理由はむしろMARD患者と共通していた。また、DDRD患者は、MARD患者よりもICD-10 F1診断における精神病性障害と有害な使用に該当する者が多く、脱法ドラッグの強力な精神病を惹起する危険性および有害性が推測された。