



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol 71, No 2

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 71 (2) Innovations of Biomarkers in Psychiatry 特集号には、Review Article が 1 本、Regular Article が 4 本掲載されている。国内の論文は著者による日本語抄録を、海外の論文は PCN 編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する。また併せて、PCN Field Editor による論文意義についてのコメントを紹介する。

Review Article

Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder

*E. Sigitova**, *Z. Fišar*, *J. Hroudová*, *T. Cikánková*
and *J. Raboch*

*Department of Psychiatry, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic

双極性障害の生物学的仮説およびバイオマーカー

最も頻度の高い気分障害は、大うつ病性障害および双極性障害 (BD) である。BD の病態生理は複雑で多因子性であり、十分に理解されていない。この分野で新たな仮説を立てることにより、BD の研究および新たなバイオマーカー発見が推進される。一方、新たなバイオマーカーは、疾患の診断および治療による生物学的効果のモニタリングを容易にするだけでなく、BD の原因および病態生理に関する新たな仮説の構築

を促進する。BD の特徴は、脳の発達障害、神経可塑性および時間生物学という複数因子が関連している点にあり、その原因は、遺伝および環境因子のほか、アポトーシスシグナル、免疫-炎症シグナル、神経伝達物質シグナル、神経栄養因子シグナル、およびカルシウムシグナルといったシグナル経路の異常、酸化およびニトロ化ストレス、細胞生体エネルギー、および膜輸送あるいは小胞輸送にある。関連する病態生理学的過程および主要なバイオマーカーも含めて、BD に関する現時点での生物学的仮説を要約する。いずれも、遺伝、神経伝達物質系および神経栄養因子系、神経炎症、自己免疫、サイトカイン、ストレス系活性、時間生物学、酸化ストレスおよびミトコンドリア機能障害に生じる変化との関連が認められている。本稿では、治療仮説、およびうつ状態と躁状態が切り替わる機序についても考察する。

Field Editor からのコメント

本論文は、双極性障害の広範かつ多様な病態仮説に基づくバイオマーカーに関する総説であり、当該領域の研究の到達点を俯瞰するのに役立つことでしょう。

Regular Article

Eye movement as a biomarker of schizophrenia :
Using an integrated eye movement score

K. Morita*, K. Miura, M. Fujimoto, H. Yamamori,
Y. Yasuda, M. Iwase, K. Kasai and R. Hashimoto

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of
Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

統合失調症バイオマーカーとしての眼球運動検査の
可能性：眼球運動スコアを用いた検討

【目的】過去の研究で眼球運動異常が統合失調症の神経生理学的バイオマーカーとなりうることが示唆されてきた。本研究では眼球運動異常を指標に用いた健常者と統合失調症患者の鑑別について検討した。【方法】85名の統合失調症患者と252名の健常者が本研究に参加した。眼球運動検査としてフリービューイング課題、注視課題、追跡眼球運動課題を施行し、得られた眼球運動変数からステップワイズ判別分析を用いて眼球運動スコア作成に有用な変数を抽出した。【結果】判別分析の結果、フリービューイング課題の視運動距離、速いリサーチ課題の水平方向位置ゲイン、遠位妨害刺激注視課題の注視持続時間の3つの眼球運動変数が抽出され、これらをもとに眼球運動スコアを作成した。眼球運動スコアを用いて健常者と統合失調症患者を82%の精度で鑑別できた。眼球運動スコアや構成する眼球運動変数はWAIS-IIIの全IQ、PANSS得点や抗精神病薬内服量（CPZ換算）と相関した。さらに、年齢、性別、教育年数、病前推定IQをマッチしたサブグループにおける判別率も全体の解析と同等であった。【結論】本研究では、健常者と統合失調症患者を高い精度で鑑別する眼球運動スコアを作成した。この結果は、統合失調症の病態・治療における眼球運動異常指標の有用性を示すさらなる知見となる。

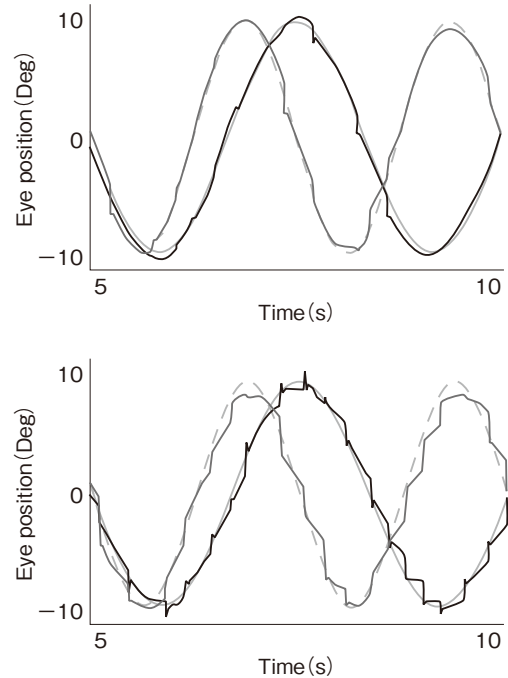


Figure 1b Examples of eye movement examinations. Representative eye movement recordings of one patient with schizophrenia (below) and one healthy control (above) during a single trial are also shown for each test. Smooth pursuit eye movement test (fast Lissajous paradigm). The target positions are indicated by light-gray lines as a function of time from the onset of its motion (horizontal : light-gray solid, vertical : light-gray dashed), and eye position data are superimposed on them (horizontal : black lines, vertical : dark-gray lines). Only the data during the 5-s interval are indicated to show in detail.

(出典：同論文，p.107，一部改変)

Field Editorからのコメント

85名の統合失調症患者と252名の健常対照群において、眼球運動を調べた論文です。統合スコアを用いることで、患者と健常者を、感度79%、特異度84%で判別することができました。眼球運動統合スコアは、クロルプロマジン等価量と有意に相関していたことから、抗精神病薬の影響を否定することはできませんが、これまで報告されてきた統合失調症における眼球運動障害と一致した結果を示した研究として、価値あるものです。

Regular Article

Search for plasma biomarkers in drug-free patients with bipolar disorder and schizophrenia using metabolome analysis

Y. Kageyama*, T. Kasahara, H. Morishita, N. Mataga, Y. Deguchi, M. Tani, K. Kuroda, K. Hattori, S. Yoshida, K. Inoue and T. Kato

*1. Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, 2. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

薬物投与を受けていない双極性障害および統合失調症患者におけるメタボローム解析による血漿バイオマーカーの探索

【目的】これまでの双極性障害や統合失調症のメタボローム解析によるバイオマーカー研究では、治療薬が代謝産物に影響を及ぼしている可能性があった。本研究の目的は、投薬を受けていない患者の血漿を用いることで、薬剤による代謝産物への影響を除外して双極性障害および統合失調症の新規のバイオマーカー探索を行うことにある。【方法】少なくとも2週間、投薬のない双極性障害6名、統合失調症17名、大うつ病性障害9名、健常者19名の血漿についてキャピラリー電気泳動飛行時間型質量分析装置によるメタボローム解析を行った。候補代謝産物を選定し、既報との比較あるいは独立サンプルを用いて再現性の確認を行った。

【結果】健常者群と比較して統合失調症群で creatine の低下 (uncorrected $P=0.016$), 2-hydroxybutyric acid の上昇 (uncorrected $P=0.043$) がみられたが、既報のデータではこうした変化はみられなかった。双極性障害群では健常者群と比較して citrulline の低下 (uncorrected $P=0.043$) がみられたが、薬物療法を受けている独立サンプルでは再現されなかった。Dopamine の代謝産物である *N*-methylnorsalsolinol も候補物質として挙げられたが、異なる測定法では検出されなかった。先行研究で報告された統合失調症のバイオマーカー候補の betaine は今回の結果では再現されなかった。【結論】解析の結果、罹病期間や薬物療法の有無が交絡因子となる可能性が示唆された。より頑強なバイオマーカーの探索を行うためには罹病期間や薬物

療法の有無といった交絡因子を注意深く調整する必要があると考えられた。

Field Editor からのコメント

精神障害の診断は精神症状によるところが大きく、客観的診断検査法が存在しないのが現状です。本論文では、未投薬の段階で採取した血漿を対象に、CE-TOFMS によるメタボローム解析を実施した結果、有望な候補代謝産物が得られつつあります。いまだ例数が少なく、確定的な証左に至っていませんが、今後サンプルサイズの拡大や Proof of Concept の確認も期待されます。

Regular Article

Altered serum level of matrix metalloproteinase-9 and its association with decision-making in eating disorders

J. Matsumoto*, Y. Hirano, K. Hashimoto, T. Ishima, N. Kanahara, T. Niitsu, A. Shiina, T. Hashimoto, Y. Sato, K. Yokote, S. Murano, H. Kimura, Y. Hosoda, E. Shimizu, M. Iyo and M. Nakazato

*Department of Regional Disaster Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

摂食障害においてマトリックスメタロプロテアーゼ9の血清レベルは変化し、意思決定機能と関連する

【目的】本研究では、神経性無食欲症 (AN) や神経性大食症 (BN) を含む摂食障害患者 (ED) において、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の前駆体 BDNF (proBDNF), 成熟型 BDNF (mBDNF), そしてマトリックスメタロプロテアーゼ9 (MMP-9) の血清レベルがどのように変化するのか、さらにそれらの血清レベルが意思決定機能とどのような関連があるのかについて検討することを目的とした。【方法】対象者はANが19名、BNが28名、そして年齢を合致させた健常女性 (HC) 22名であり、対象者に本研究について説明し同意を得たのち、採血、アイオワギャンプリング課題 (IGT) を用いた意思決定機能の測定、および食に関する病態やうつ、不安症状について質問紙を用いて評価した。【結果】proBDNF や mBDNF の血清レベ

ルでは3群間で差はみられなかったが、ANにおけるMMP-9血清レベルは、BNやHCに比べて著しい低下が認められた。一方、EDとHCの全対象者において、proBDNFとMMP-9の間に有意な相関がみられた。BNでは、mBDNFならびにMMP-9の血清レベルが、それぞれ意思決定機能との間に正の相関が示された。しかしながら、ANにおいて血清レベルと意思決定機能との相関は認められなかったものの、MMP-9の血清レベルと過食症状との間に正の相関がみられた。【結論】今回の結果を受け、MMP-9の血清レベルはANの病態生理に影響を及ぼしていることが示唆された。また、BNにおいては、mBDNFとMMP-9の2つの血清レベルと意思決定機能との関連性が推察された。

■ Field Editor からのコメント

摂食障害患者において、血清BDNFおよびproBDNF、そしてproBDNFからBDNFへの成熟にかかわるプロテアーゼであるMMP-9を測定するとともに、これらとアイオワギャンブリング課題(IGT)の成績との関連を調べた研究です。その結果、MMP-9が神経性無食欲症で低下していること、神経性過食症でBDNFおよびMMP-9とIGT成績が関連していることが見出されました。摂食障害の病態に示唆を与える興味深い研究です。

Regular Article

Major depressive disorder and generalized anxiety disorder show different autonomic dysregulations revealed by heart rate variability analysis in first-onset drug-naïve patients without comorbidity

T. Shinba

Department of Psychiatry, Shizuoka Saiseikai General Hospital, Shizuoka, Japan

大うつ病と全般性不安障害は異なった自律神経調節障害を呈する：初発、未服薬、非合併症例における心拍変動解析研究

【目的】本研究では、うつ病と不安障害における自

律神経調節障害の違いを、心拍変動および心拍の分析を用いて検討した。【方法】初発で未服薬の大うつ病(MDD)患者14名と全般性不安障害(GAD)患者11名、および健常対照41名を対象として、心拍変動および心拍を安静時と乱数生成課題遂行時に計測した。うつ病と不安障害の合併症例は除外した。またGAD患者は、検査時にパニック症状や恐怖症状を呈してはなかった。心拍間隔トレンドデータの周波数パワー解析により、心拍変動の高周波成分(HF)、低周波成分(LF)、総パワー値(LF+HF)、比(LF/HF)を求め、心拍数とともに群間比較した。【結果】MDD患者は、以前の報告と同様に、課題前安静時のHFが低値でLF/HFが高値であり、課題遂行時はHFの反応性が低下していた。一方、GAD患者は、HFが高値であったが、課題遂行時の反応性は保たれていた。【結論】本研究では、MDDとGADの発病早期において、心拍変動からみる自律神経活動は、安静時のみならず課題遂行時の反応性も異なることが示された。GADにおける副交感神経活動亢進は、不安に対する副交感神経系の反応を反映している可能性がある。MDDにおいては、自律神経系はバランスが交感神経活動に傾き、課題遂行に対する反応性が減弱していることが認められた。

■ Field Editor からのコメント

大うつ病患者14名と全般性不安障害患者11名における心拍変動を解析し、それらの差異を明らかにした研究です。本研究の強みは、服薬歴がなく、かつ併存症もない早期の患者を対象としていることと、安静時だけでなく課題(乱数生成)遂行時の解析を行っている点であり、それが明瞭な結果につながったと考えられます。