



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol 71, No 8

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 71 (8) は、PCN Frontier Review が 1 本、Regular Article が 5 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 による論文の意義についてのコメントを紹介する。

PCN Frontier Review

Rodent models of genetic and chromosomal variations in psychiatric disorders

*J. Nomura**, *G. Kannan* and *T. Takumi*

*RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japan

トランスレショナルリサーチとしての精神疾患モデル動物

精神疾患はさまざまな因子が関与する多因子疾患と捉えられており、それゆえ、その発症分子メカニズムの解明には困難が伴う。発症要因の 1 つである遺伝要因は、一塩基変異 (single nucleotide variant : SNV)、そして染色体レベルのコピー数変化を伴う変異であるコピー数変異 (copy number variant : CNV) の関与が示唆されており、実際複数の遺伝子、特定染色体領域の変異が自閉スペクトラム症、統合失調症をはじめとするさまざまな精神疾患患者から見出されている。本論文は、特に自閉スペクトラム症における病態生理を反映していると考えられる脳内 E-I バランス (興奮

性-抑制性神経細胞の均衡) の異常、そしてヒト染色体変異を反映した動物モデルについて最近の知見を紹介する。加えて最近のユニークな試みとして、Cntnap2 遺伝子欠損マウス、Mecp2 変異マウス、Pick1 遺伝子欠損マウス、発達期腹側海馬破壊モデルラットを用いたトランスレショナルリサーチを紹介する。これら精神疾患モデル動物は成体期において統合失調症様もしくは自閉症様行動を呈するが、生後発達期のごく限定された期間に薬剤投与を行うことで成体期の疾患様表現型が一部レスキューされる。投与した薬剤は、NMDA 型グルタミン酸受容体をターゲットとしたもの、オキシトシンや抗酸化物質であり、いずれも疾患との相関が示唆されているものである。現在、精神疾患モデル動物を用いたトランスレショナルリサーチは増加傾向にあり、今後、臨床への橋渡しとして有効な情報になりうると考えられる。

Field Editor からのコメント

本論文は、世界で初めて自閉スペクトラム症の 3 特徴を再現する動物モデルを発表した、この領域の世界的リーダーの一人である理研 BSI の内匠透チームリーダーによる総説です。CNV (コピー数変異) と興奮/抑制バランスという 2 つの観点を中心として、自閉スペクトラム症の動物モデルを紹介し、治療開発研究への応用についても述べています。自閉スペクトラム症研究の最前線を知ることのできる大変貴重な論文です。

Regular Article

Enrichment of deleterious variants of mitochondrial DNA polymerase gene (*POLG1*) in bipolar disorder
*T. Kasahara**, *M. Ishiwata*, *C. Kakiuchi*, *S. Fuke*, *N. Iwata*, *N. Ozaki*, *H. Kunugi*, *Y. Minabe*, *K. Nakamura*, *Y. Iwata*, *K. Fujii*, *S. Kanba*, *H. Ujike*, *I. Kusumi*, *M. Kataoka*, *N. Matoba*, *A. Takata*, *K. Iwamoto*, *T. Yoshikawa* and *T. Kato*

*Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Japan

双極性障害ではミトコンドリア DNA 合成酵素遺伝子 (*POLG1*) の機能障害変異が多い

【目的】多因子性疾患の遺伝要因の1つとして稀なミスセンス変異が想定されているが、それらの変異が遺伝子産物の機能にどれほどの影響を与え、疾患の発症に関与しているかを明らかにすることは困難な課題である。本研究は、双極性障害における *POLG1* 遺伝子の変異を一例に、この課題の実証可能性を示すことを目的とする。アミノ酸配列の変化を伴う変異が酵素機能に与える影響を異なる3種類の分析方法(予測プログラムによる推定, 生化学的アッセイ, *POLG1* 変異が原因の遺伝病の臨床情報による評価)によって調べ、機能障害変異が双極性障害に関与しているかどうかを検討した。【方法】日本人双極性障害患者796名とコントロール767名の *POLG1* 遺伝子の変異を検索し、同定した23変異すべてを3種類の分析方法によって解析した。*POLG1* はミトコンドリア DNA 合成酵素をコードしている遺伝子で、メンデル型の遺伝様式を示すミトコンドリア病の原因遺伝子である。この遺伝病の患者は高頻度で気分障害に罹患することが知られている。コントロール群として、東北メディカル・メガバンクのデータも利用した。【結果】分析方法によってどの *POLG1* 変異を機能障害変異とするかどうか違いはあったものの、いずれの分析方法を用いた場合でも、患者から見つかった *POLG1* 変異はコントロール群から見つかったものよりも、有意に機能障害変異の頻度が高かった。【結論】本結果と双極性障害におけるミトコンドリア機能障害に関する多くの既報を考え合わせると、*POLG1* の機能障害変異は双極性障害の多因子性の遺伝要因に関与していると推測された。

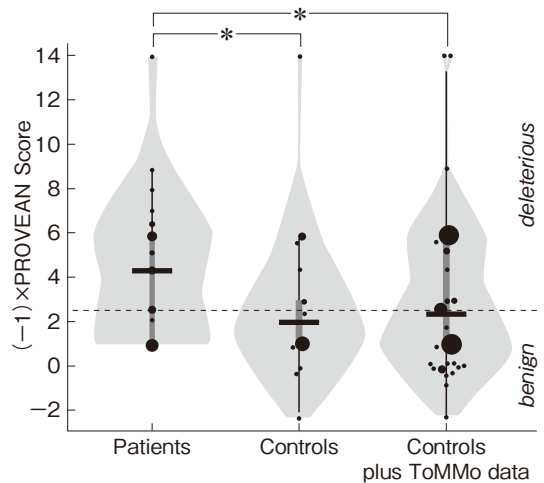


Figure 2c *POLG1* 変異の障害の強さのコンピューター予測

予測には PROVEAN を用いた。双極性障害患者で見出された *POLG1* 変異は、対照群で見出された変異よりも有意に障害が強かった (* $P < 0.05$, U-test)。各点の面積はその変異をもつ人の人数を示す。(出典: 同論文, p.523)

Field Editor からのコメント

本研究は、ミトコンドリア遺伝子 *POLG1* の稀なミスセンス変異と双極性障害との関連性を予測プログラムによる推定, 生化学アッセイ, 臨床評価を組み合わせ包括的に探索した多施設共同研究です。実験デザイン, 使用サンプルとも堅実で、本研究で得られた結果は双極性障害の病態理解に寄与するものであり、必読の論文です。

Regular Article

Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis

*J. Saito**, *M. Hori*, *T. Nemoto*, *N. Katagiri*, *K. Shimoji*, *S. Ito*, *N. Tsujino*, *T. Yamaguchi*, *N. Shiraga*, *S. Aoki* and *M. Mizuno*

*Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

精神病発症危険状態における脳梁の白質統合性と精神症状の関連についての縦断的研究：Tract-specific analysis を用いて

【目的】精神病発症危険状態(at-risk mental state：ARMS)において、脳内神経線維連絡の異常が繰り返し報告されている。しかし、精神症状との関連を縦断的に調査した研究はみられない。ARMSは閾値下精神病状態であるため白質統合性の変化は微小であり、比較的高感度である tract-specific analysis (TSA) によりその変化を検出できると考えた。【方法】ARMS 対象者46名にはベースラインと52週後にMRIを実施し拡散テンソル画像を取得した。脳梁の白質統合性の指標として拡散異方性(FA)値をTSAにより測定した。同時に前駆症状評価スケール(SOPS)を行った。健常群16名にはベースラインにMRIを実施した。【結果】52週の経過で精神病発症(ARMS-P)は7名、非発症(ARMS-NP)は39名だった。ARMS群のFA値は健常群よりベースラインで脳梁全体、膝部、幹部、膨大部で小さかった。ARMS-NP群のFA値はARMS-P群よりベースラインで膝部、幹部が、52週では幹部のみで有意に小さかった。SOPSの各症状項目の合計は両群間でいずれの時点でも差はなかったが、下位項目「ストレス耐性の低下」はベースラインでARMS-P群が高かった。52週では、ARMS群の膝部のFA値減少は陰性症状増悪と相関した。【結論】脳梁各領域のFA値はARMS段階で低下することが示された。さらにストレス耐性の低下が発症危険因子として関与することが示された。縦断的調査により脳梁膝部の白質統合性の低下は陰性症状増悪と関連することが示された。脳梁膝部は左右の前頭前野を連絡することから、認知機能障害に関与している可能性が示唆された。

Field Editor からのコメント

46名のat-risk mental state (ARMS)を対象に、ベースラインと1年後に拡散強調画像(DTI)を撮像し、ベースラインにおける脳梁各部位の拡散異方性(FA)の低下に加え、脳梁膝部のFAの経時的低下と陰性症状の悪化との相関などを示した研究です。ARMSにおける縦断的MRI研究は少なく、貴重な論文といえるでしょう。

Regular Article

Factors affecting prolonged length of stay in psychiatric patients in Japan: A retrospective observational study

*D. Shinjo**, *H. Tachimori*, *K. Sakurai*, *T. Ohnuma*, *K. Fujimori* and *K. Fushimi*

*Database Center of the National University Hospitals, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

精神科患者における長期在院患者の関連因子分析

【目的】平均在院日数はヘルスケアの効率性の指標の1つであり、一般的にその長期化は医療費の増大に寄与する。本研究では、精神科患者における長期入院の関連因子を明らかにすることを目的とする。【方法】平成24年度、平成25年度の診断群分類(DPC)データから精神病床に入院した患者を抽出した(ICD-10, F00-F99)。15歳以下、治験、教育入院目的、精神病床・一般病床間の転棟がある患者などは対象から除外した。様式1およびEFファイルから簡易診療録情報およびレセプト情報に基づくデータを抽出した。E-statから人口および地域医療資源のデータを取得して二次医療圏単位で紐づけた。在院日数分布の上位4分の1を長期入院として定義した。記述統計および長期入院をアウトカムとしたロジスティック回帰分析を実施した。【結果】データベースから抽出条件に該当した34,326名の患者を分析対象とした。在院日数の中央値は32日、4分位範囲は15~60日であった。ロジスティック回帰分析により、高齢、低GAFスコア、精神保健福祉法に基づく非自発入院などの患者因子のほか、教育病院であること、人口あたり精神病床数が多いこと、施設年間精神科患者数が少ないことなどの病院因子が長期入院に関連していることが明らかとなった。

た。【結論】本研究により長期入院に関連している患者・病院因子が明らかとなった。再入院などの他のアウトカム評価のほか、病院地域因子の観点から医療・福祉施設間の役割分担などのさらなる分析の必要性が示唆された。

■ Field Editor からのコメント

精神科入院が長期にわたる要因を検討した研究であり、年齢、低い GAF の値、強制的治療、精神病床数の密度など、さまざまな要因が示唆されています。こうした研究はこれまでもなされていますが、本研究は総数 34,326 名の膨大な患者データベースに基づいており、規模の大きさから、今後の精神科医療に寄与する大変貴重な研究です。

Regular Article

Pharmacotherapy for the treatment of aggression in pediatric and adolescent patients with autism spectrum disorder comorbid with attention-deficit hyperactivity disorder : A questionnaire survey of 571 psychiatrists

K. Yamamuro*, N. Tsujii, T. Ota, T. Kishimoto and J. Iida

*Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, Kashihara, Japan

ASD に ADHD が併存した児童思春期症例の攻撃性に対する薬物治療 : 571 名の児童思春期精神科医に対する質問紙調査

【目的】 ADHD および ASD は精神科的治療を要する深刻な攻撃性を頻繁に認めるが、ASD に ADHD が併存した児童思春期症例 (ASD/ADHD) の攻撃性に対する薬物治療の経験はあまり知られていない。本研究の目的は、ASD/ADHD に対する薬物治療の日本での現状を明らかにすることである。【方法】日本児童青年精神医学会に所属する医師会員 2,001 名に対して質問紙を郵送し回答を求めた。また、ロジスティック回帰分析を用いて、ASD/ADHD の攻撃性に対して薬物治療を用いる因子について解析をした。【結果】571 名 (有効回答率 28.5%) から回答が得られた。488 名 (85.4%) が児童思春期 ASD/ADHD 症例に対して薬物

治療を行ったことがあると回答し、そのうち 299 名 (61.3%) が攻撃性を治療の標的症状とすると回答した。ロジスティック回帰分析から、医師の診療経験年数と ADHD 薬を使用したにもかかわらず残存する衝動性の存在が、攻撃性に対する抗精神病薬の処方のおッズ比を増加させることがわかった。また、攻撃性に対する薬物治療は ASD/ADHD でも ADHD 単独症例でも効果に違いはないと回答した。【結論】児童思春期 ASD/ADHD 患者に対して、向精神薬の処方を経験したことがある児童精神科医が多いことがわかった。今後、さらなる研究が行われ、日常臨床や治療指針に役に立つエビデンスが構築されていくことが期待される。

■ Field Editor からのコメント

自閉スペクトラム症患者の攻撃性に対する薬物治療に関して、精神科医にアンケートを実施し、その結果をつぶさに解析した研究です。この種のアンケート調査はこれまでになく、エビデンスがやや乏しい児童期の患者に対する薬物治療の実態を知るうえで、重要なデータを提示した論文といえるでしょう。

Regular Article

Rare *FBXO18* variations and risk of schizophrenia : Whole-exome sequencing in two parent-affected offspring trios followed by resequencing and case-control studies

S. Hoya*, Y. Watanabe, A. Hishimoto, A. Nunokawa, E. Inoue, H. Igeta, I. Otsuka, M. Shibuya, J. Egawa, I. Sora and T. Someya

*Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

FBXO18 遺伝子の稀な変異と統合失調症の発症リスク : 罹患者・両親トリオ 2 家系の全エクソームシーケンシング、リシーケンシング、および症例・対照研究

【目的】統合失調症の遺伝要因においては、稀な変異が重要な役割を果たしていると考えられており、その役割をさらに調べるため、日本人を対象として以下の研究を行った。【方法】第 1 に、罹患者・両親トリオ

2家系の全エクソームシーケンスを行った。第2に、患者96名において、*FBXO18* 遺伝子コード領域をリシーケンスした。第3に、2つの独立した症例・対照サンプル（計1,376対1,496）を用いて、*FBXO18* 遺伝子の稀な非同義変異と統合失調症との関連解析を行った。【結果】全エクソームシーケンスにより、*FBXO18* 遺伝子の稀なフレームシフト変異（L116fsX変異）が、トリオ2家系に共通して認められた。*FBXO18* 遺伝子コード領域のリシーケンスにより、3つの稀な非同義変異を同定した（V15L変異，L116fsX変異，V1006I変異）。しかし、症例・対照研究では、これらの変異と統合失調症との間に有意な関連は認めなかった。【結論】今回の研究からは、日本人

において、*FBXO18* 遺伝子の稀な非同義変異が統合失調症の遺伝的要因に寄与している証拠は得られなかった。しかし、最終的な結論を得るためには、十分に大きいサンプルを用いたさらなる研究が必要である。

■ ■ Field Editor からのコメント

統合失調症トリオサンプルのエクソーム解析からスタートし、リシーケンシング、症例・対照研究を行い、統合失調症と rare variants との関連を検討した論文です。*FBXO18* 遺伝子について、症例・対照研究では関連が支持されませんでした。方法論も含め意義深い研究といえるでしょう。