



Official journal of the  
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 71, No. 9

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 71 (9) は、PCN Frontier Review が 1 本、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 による論文の意義についてのコメントを紹介する。

## PCN Frontier Review

Application of induced pluripotent stem cells to understand neurobiological basis of bipolar disorder and schizophrenia

Y.-N. Liu\*, S.-Y. Lu and J. Yao

\*State Key Laboratory of Membrane Biology, Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, School of Life Sciences, IDG/McGovern Institute for Brain Research, Tsinghua University, Beijing, China

双極性障害および統合失調症の神経生物学的基盤を理解するための人工多能性幹細胞の応用

統合失調症および双極性障害などの精神神経疾患には、通常、遺伝的欠損/遺伝的変異と環境影響との複雑な組み合わせが関与している。このため、動物モデルのほか、患者の非神経性細胞または死後組織を使用した研究では、長い間十分な成果が上がりなかった。しかし、山中教授グループによりヒト人工多能性幹細胞

(iPS 細胞) 作製技術が開発され、この技術が神経疾患のための細胞研究モデル確立に応用されるまで時間がかからなかった。これ以降、iPS 細胞モデリング後に、さまざまなタイプの神経細胞を極めて効率的に分化させる技術が大幅に進歩した。急速に進展した iPS 細胞および神経分化技術は、精神神経疾患の病理学および神経生物学に貴重な知見をもたらした。本論文ではまず、神経疾患モデル作製への iPS 細胞技術の応用についてレビューを行い、これに伴う神経分化技術の発展について考察した。その後、統合失調症および双極性障害に関して、これまでに達成された iPS 細胞を用いた研究の進展を総括した。

## Field Editor からのコメント

本論文は、iPS 細胞を用いた精神疾患の研究について、その技術から精神疾患研究への応用まで、包括的にかつわかりやすく解説した大変有用な総説です。責任著者の Jun Yao 氏は、2015 年 Nature 誌に、双極性障害患者の iPS 細胞由来神経細胞は興奮性が高いという衝撃的な論文を発表した、まさに第一線の研究者です。

## Review Article

Memory impairment and the mediating role of task difficulty in patients with schizophrenia

K. M. Grimes\*, A. Zanjani and K. K. Zakzanis

\*Department of Psychological Clinical Science, University of Toronto Scarborough, Toronto, Canada

統合失調症患者の記憶障害および課題の困難度が果たす媒介的役割

メタ解析を使用して、統合失調症にみられる記憶障害に関する研究文献の統合を試みた。さらに、記憶尺度間で結果を比較し、課題の困難度（意図的な符号化および想起 対 無意図的な符号化および想起）により、研究間のばらつきを説明し得るか否かを明らかにした。著者らが関心をもっている主要な尺度は、カリフォルニア言語性学習検査、ウェクスラー記憶評価尺度、レイ聴覚性言語学習検査、ホブキンス言語学習テスト、レイ-オステライト複雑図形検査およびベントン視覚記憶検査である。PubMed, PsycINFO, Scholars Portal Search, およびGoogle Scholarを使用して、選択基準に適合する研究をすべて検索した。研究の選択基準は、①1980年以降に発表された論文であること、②健常対照群と統合失調症患者群との比較が行われていること、③主要研究に、関心のある尺度として挙げたなかの1つ以上の尺度が使用されていること、④主要研究データが効果量 (Cohen's *d*) の点推定値に変換できることとし、患者と健常被験者間のCohen's *d* を全体の95%信頼区間とともに計算した。独立したサンプルの両側 *t* 検定を実施し、同じドメインのさまざまな対応のあるサブ検定で、結果に差がみられるかどうかを評価した。いずれの記憶検査でも大きな効果量が得られた。サブ検定間に有意差はみられなかった。結論として、統合失調症の患者は、重度の言語性および視覚性記憶障害を経験するが、このことは課題の困難度によっては説明できない。反復および手がかり提示によって患者の学習または想起の確実性が上がることはなく、この疾患にみられる記憶障害が、課題の困難度に影響を受けるものではないことを示唆している。

## Field Editor からのコメント

統合失調症の記憶障害のメタアナリシスを行い、用いた課題の性質や困難さが結果に影響するか否かを検討した総説です。統合失調症では言語および視覚記憶障害が有意に認められ、その結果は用いた課題に影響されなかったと報告しています。

## Regular Article

Cognitive component of psychomotor retardation in unipolar and bipolar depression : Is verbal fluency a relevant marker? Impact of repetitive transcranial stimulation

V. Thomas-Ollivier\*, E. Foyer, S. Bulteau, A. Pichot, P. Valriviere, A. Sauvaget and T. Deschamps

\*Laboratory 'Movement, Interactions, Performance' (EA 4334), Faculty of Sport Sciences, University of Nantes, Nantes, France

単極性および双極性うつ病における精神運動制止の認知的成分：言語流暢性は関連マーカーか？ 反復経頭蓋刺激の影響

【目的】文献において、精神運動制止 (PMR) がうつ病の関連マーカーとして注目されつつある。本研究では、うつ病患者のPMRに関与する認知的および神経生物学的機序についての理解を深めるため、前頭葉機能の評価として流暢性能力に注目した。本研究の目的は、①単極性および双極性うつ病において言語流暢性 (VF) 能力を分析することによりPMRの認知的成分を探索すること、②VF能力をPMRの認知的成分に特徴的な関連マーカーとした際に、反復経頭蓋磁気刺激によりPMRおよびVF能力を同時に改善できるかどうかを検証することであった。【方法】単極性患者15名および双極性患者15名を健常成人15名と比較した。治療前の検査では、VF障害が認められ、特に双極性群で顕著であった。PMR、VF能力、Montgomery Åsberg うつ病評価尺度 (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale) およびモントリオール認知評価検査 (Montreal Cognitive Assessment : MoCA) スコア間の相互作用に関する調査では、異なる次元の障害が独立した関係を有することが示された。【結果】PMR尺度 (フランス語版うつ病制止評価尺度 :

French Retardation Rating Scale for Depression) と VF との間には相関がみられず, MoCA とは相関がみられたことから, 双極性群における PMR 関連認知機能障害はより全般的であると予想される. 反復経頭蓋磁気刺激療法はうつ病, PMR, VF のスコアに対して好ましい影響を及ぼした. 【結論】治療後うつ病制止評価尺度と VF 能力との間に相関がみられたことから, うつ病における精神運動機能の認知的役割が示された. また, このような複雑な関係に対する深い理解のため, PMR に関する客観的評価では他の認知項目について測定するなど, さらなる分析を要する.

#### ■ ■ Field Editor からのコメント

気分障害の精神運動抑制 (PMR) と言語流暢性 (VF) の指標は, 治療前における関連性は乏しいものの, 経頭蓋磁気刺激療法によってともに改善することを報告しています. PMR の成立には広い認知機能が関与することを示唆する興味深い論文です.

#### Regular Article

Plasma copeptin and metabolic dysfunction in individuals with bipolar disorder

R. B. Mansur\*, L. B. Rizzo, C. M. Santos, E. Asevedo, G. R. Cunha, M. N. Noto, M. Pedrini, M. Zeni-Graiff, Q. Cordeiro, R. S. McIntyre and E. Brietzke

\*1. Research Group in Behavioral and Molecular Neuroscience of Bipolar Disorder, Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil, 2. Mood Disorders Psychopharmacology Unit (MDPU), University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada

#### 双極性障害患者における血漿コペプチンと代謝機能不全

【目的】本研究の目的は, 双極性障害 (BD) 患者と健常対照との間でコペプチン (C 末端プロバソプレシン) の血漿中濃度を比較し, コペプチンと代謝パラメータとの関係を評価することであった. 【方法】BD 患者 (n=55) と健常対照 (n=21) の血漿コペプチン濃度を測定した. 精神疾患の病歴および併存代謝疾患, 臨床検査値に関する情報も取得した. 基礎状態の

インスリン抵抗性指数およびβ細胞の機能は, 計算ソフト HOMA2 calculator により空腹時血糖値および C ペプチドから算出した. グルコース代謝異常を糖尿病前症または 2 型糖尿病と定義した. コペプチン, アディポネクチン, レプチンの血漿中濃度は酵素結合免疫吸着検定法により測定した. 【結果】血漿コペプチン濃度は, 健常対照と比較して BD 患者で低かった ( $P < 0.001$ ). BD は血漿コペプチンとβ細胞機能〔レート比 (RR)=1.048,  $P=0.030$ ] および血漿コペプチンとレプチン濃度 (RR=1.087,  $P=0.012$ ) の相関との間に有意な相互作用を示し, BD 患者ではこれらのマーカー間に正の相関があることが示唆されたが, 健常対照群では負の相関であった. 最後に, BD 患者でのみ, β細胞機能と肥満度指数 (RR=1.007,  $P < 0.001$ ) およびインスリン抵抗性指数 (RR=1.001,  $P < 0.037$ ) との関連性は血漿コペプチン濃度の影響を受けた. 【結論】血漿コペプチン濃度は健常対照よりも BD 患者で低かった. BD と健常対照のサブグループでは, コペプチンと代謝パラメータとの関係が異なっていたことから, BD 患者でのみコペプチン異常と代謝機能障害が関連することが示唆される.

#### ■ ■ Field Editor からのコメント

双極性障害は, ストレス応答系, 特に HPA axis がその病態に関与していると考えられています. 本論文で著者らは HPA axis のストレス応答で重要な役割を有する arginine vasopressin (AVP) の指標として, 血漿コペプチンに着目して, 双極性障害での検討を行い, 血漿コペプチン濃度が双極性障害患者で減少しており, さらに肥満や耐糖能異常と血漿コペプチン濃度とが関連を示したと報告しています. 今後, 例えば体重の減少を図るといった介入と, 血漿コペプチン濃度との関係が明確化されれば, 本知見の意義はより高まると思われます.

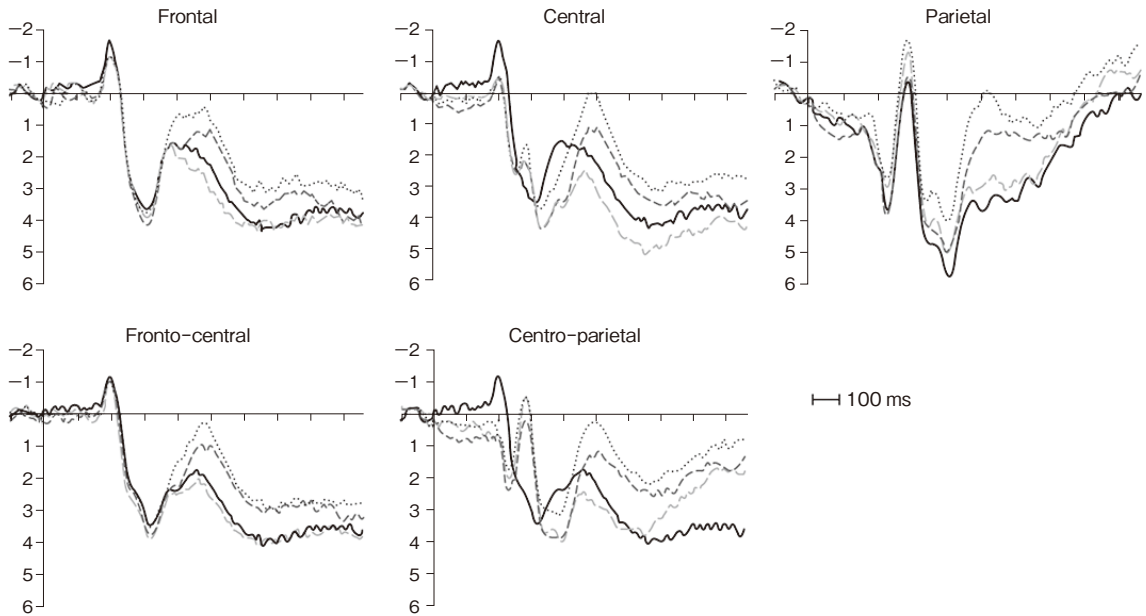


Figure 2 Event-related potentials for the five regions of interest (ROI) in each condition. (—) Congruent ambiguous. (---) Congruent unambiguous. (···) Incongruent ambiguous. (-·-·) Incongruent unambiguous.

(出典：同論文，p.642)

### Regular Article

Modulation of the N400 component in relation to hypomanic personality traits in a word meaning ambiguity resolution task

*D. Raucher-Chéné\**, *S. Terrien*, *P. Gobin*, *F. Gierski*, *A. Kaladjian* and *C. Besche-Richard*

\*1. Psychiatry Department, University Hospital, Reims, France, 2. Cognition, Health & Socialization (C2S EA6291) Laboratory, University of Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

語義曖昧性解消タスクにおける軽躁病的パーソナリティ傾向に関する N400 成分の振幅変調

【目的】 高度の軽躁病的パーソナリティ傾向は、これまで双極性障害 (BD) の発症リスク増加と関連づけられてきた。意味内容の変化、語連想障害、韻律異常、言語スピード異常は BD の中心的特性であり、意味処理の異常に関連すると考えられている。本研究では、事象関連電位を用いて意味処理 (N400 成分) と軽躁病的パーソナリティ傾向との関係を調査した。【方法】

健常若年成人 65 例を軽躁性人格尺度 (Hypomanic Personality Scale : HPS) を用いて評価した。事象関連電位は、語義の曖昧さ (文末の多義語) および語義の適合性 (文と意味が関連する対象語) を探索する語義曖昧性解消課題の実施中に記録した。【結果】 予想どおり、語義の曖昧さおよび適合性はいずれも被験者全体に N400 効果を誘発した。相関分析では HPS の社会活力 (Social Vitality) サブスコアと前頭関心領域 (非適合非曖昧条件) および前頭部中心部関心領域 (非適合曖昧条件) の N400 の振幅変調に有意な正の相関を示した。【結論】 社会活力サブスコアが高い被験者では意味処理 (非適合検出および意味抑制) に差異が認められた。文献と照らし合わせ、意味処理障害が BD に対する脆弱性の指標となる可能性および本臨床集団においてさらに探索を要すると考察する。

### ■ Field Editor からのコメント

本研究は、軽躁病的パーソナリティ傾向と、誘発電位である N400 成分との関係を調べ、前頭部における N400 の変化と Social Vitality Subscore が相関していることを報告しています。この結果は、双極性障害の病態生理を明らかにするうえで新しい知見を含んでおり、同病態の新たな生理学的マーカーの可能性も示唆した重要な研究です。

### Regular Article

Differences in neural responses to reward and punishment processing between anorexia nervosa subtypes: An fMRI study

*E. Murao\**, *G. Sugihara*, *M. Isobe*, *T. Noda*, *M. Kawabata*, *N. Matsukawa*, *H. Takahashi*, *T. Murai* and *S. Noma*

\*Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

神経性やせ症の下位分類における報酬や罰に対する脳活動の違い：fMRI を用いた研究

【目的】神経性やせ症は、摂食制限型と過食・排出型の2つの下位分類に分けられる。2つの下位分類は、行動特性や病態生理学に相違のあることが報告されているが、報酬系の神経基盤の違いは解明されていない。そのため、神経性やせ症の下位分類における報酬や罰に対する神経プロセスの違いを解明するため、本研究を行った。【方法】神経性やせ症（摂食制限型11名と過食・排出型12名）と健常群（20名）の3群を

対象に、報酬および損失の予測に関連する課題（Monetary Incentive Delay task）を遂行し、実施時の脳活動を、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）にて測定した。脳活動の群間差を調べるため、一元配置分散分析を用いて、全脳で解析を行った。【結果】損失予測時において、脳活動の有意な群間差を認めた。すなわち、過食・排出型の活動が、他の2群に比し、前帯状皮質吻側部と右島皮質後部で上昇していた。報酬予測時では、有意な群間差は認めなかった。【結論】今回、過食・排出型が、罰刺激に対し、情動喚起にかかわる脳部位において、他の2群と異なる神経応答を示した。その結果からは、損失や罰などの嫌悪刺激の予期に対し、過食・排出型の患者が、摂食制限型や健常群よりも、神経活動レベルで敏感であることが示唆された。本研究は、神経性やせ症の下位分類によって、報酬系、特に罰刺激の処理において、神経生物学的な違いがあるという予備的証拠を示した。

### ■ Field Editor からのコメント

神経性やせ症の摂食制限型と過食・排出型では、症状のみならずその病態にも違いがあると報告されてきましたが、報酬系機能の違いについての検討はなされていませんでした。著者らは報酬課題時の脳賦活をfMRIを用いて調べ、過食・排出型では摂食制限型や健常対照群に比べて、報酬系の罰刺激の処理（punishment processing）に違いがあることを明らかにしています。神経性やせ症の異なるサブタイプでは、その基盤にある報酬系機能にも違いがあることを明らかにしたとても興味深い報告です。