



Official journal of the  
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 5

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (5) 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

Critical reappraisal of mechanistic links of copy number variants to dimensional constructs of neuropsychiatric disorders in mouse models

N. Hiroi

1. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, 2. Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, 3. Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA

染色体数変異マウスモデルに基づいた精神疾患メカニズムの批判的再考

数千から数百万塩基対にも及ぶ染色体欠失重複であるコピー数変異 (CNV) は、自閉スペクトラム症、統合失調症、知的障害、ADHD などと強く関連しており、その高い浸透度と再現性ゆえに、精神疾患のメカニズムを解明する突破口になりうるものである。しかしながら、CNV には多くの遺伝子が含まれており、ま

た表現型が多様なために、ヒトにおけるこの関連の正確なメカニズムは依然として明らかになっていない。他方、遺伝子操作で作られたマウスモデルは、CNV と精神疾患のディメンショナルな側面との間の関連性を正確に同定するための技術的手段を提供している。マウスモデルにおいてさまざまな脳内表現型が、精神疾患の行動特性の原因として調べられているが、遺伝的背景が多くのマウスモデルで適切に統制されていないため解釈上の問題がある。また、CNV に含まれる単一遺伝子のコピー数変異は、分子レベルやニューロンレベルの表現型を引き起こすが、行動表現型を伴わないか、またはヒトにおいてみられるものとは反対の行動表現型を伴うこともある。本総説では、CNV マウスモデルの技術、解釈面を批判的に再考し、モデルとしての妥当性が担保されている研究をもとに精神疾患のディメンショナルな側面の神経メカニズムを考察した。CNV のマウスモデルは、精神疾患のメカニズム解明とそれに基づく治療選択肢開発にとって有望な橋頭堡である。

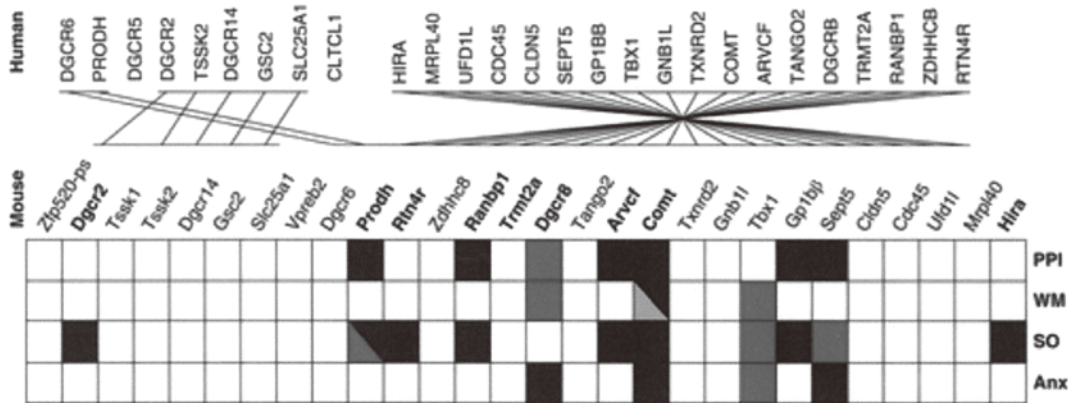


Figure 2 Impact of deletions of individual 22q11.2 gene on various behavioral constructs relevant to mental disorders. Bold gene names indicate that congenic or coisogenic mice have been developed. Non-congenic mice that are backcrossed for less than 10 generations or carry alleles of both C57BL/6N and C57BL/6J are not included, as these C57BL/6 substrains differ in many behavioral measures due to allelic differences. 152-155 Red, deletions of genes cause phenotypes consistent with what is seen in humans with 22q11.2 hemizygous deletions. Blue, deletions of genes cause phenotypes opposite to what is seen in humans with 22q11.2 hemizygous deletions. Black, deletions cause no detectable effect on a phenotype. Blank, phenotypes have not been examined. The genes examined are Dgcr2 ; 156 Prodh ; 156, 157 Rtn4r ; 156 Ranbp1 ; 156 Dgcr8 ; 158, 159 Arvcf ; 156 Comt ; 156, 160-163 Tbx1 ; 139, 164 Gp1bb ; 156 Sept5 ; 9, 142, 156 and Hira. 156 Anx, anxiety-like behaviors ; PPI, prepulse inhibition ; SO, social behaviors, including affiliative social interaction, sociability, neonatal and adult vocalization, and adult aggression ; WM, working memory. (■ red) Consistent with 22q11.2 hemizygous deletion. (■ black) No effect. (■ blue) Inconsistent with 22q11.2 hemizygous deletion. (□ white) Not tested.

(出典：同論文, p.311)

■ Field Editor からのコメント

アルバート・アインシュタイン医科大学の廣井昇教授による本論文は、ヒトのコピー数変異を模したマウスを用いた精神神経疾患研究について、包括的に総説したものです。特に、遺伝的背景という攪乱因子を統制していない論文が多く出版されている現状を指摘するとともに、こうした問題点をクリアしている論文のみを選択して総説している点や、Research Domain Criteria (RDoC) の考え方に基づいて、行動異常を直接疾患分類と対応させずにディメンショナルな観点で検討している点、そして、行動異常と神経表現型の関連を詳細に論じている点など、これまでの総説にない多くの斬新な観点に基づいて執筆された、クリエイティブな総説となっており、この分野に関心をもつ研究者の必読文献となることでしょう。

## Regular Article

Relationship between anxious temperament and harm avoidance in medical students and staff

M. Shirahama\*, T. Terao, N. Ishii, K. Hatano, H. Hirakawa and K. Kohno

\*Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

医学生と医療スタッフにおける不安気質と損害回避との関係

【目的】本研究の目的は、TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Auto questionnaire) によって評価された不安気質と TCI (Temperament and Character Inventory) によって評価された損害回避との関係を明らかにすることである。【方法】われわれの以前の研究のデータベースから TEMPS-A と TCI の両方を実施した 111 名の健常者のデータを今回の研究のために抽出した。最初に不安気質得点を従属変数として、損害回避得点は除き、年齢、性、他の TEMPS-A の下位尺度得点、他の TCI の下位尺度得点を独立変数として実施した。次に、損害回避得点を独立変数として追加し実施した。他方、損害回避得点を従属変数として、不安気質得点は除き、年齢、性、他の TEMPS-A の下位尺度、他の TCI の下位尺度得点を独立変数として実施した。次に、不安気質得点を独立変数として追加し実施した。【結果】不安気質と損害回避には有意な正の相関があった。不安気質は、抑うつ気質、易刺激性気質、HAM-D と有意な正の相関があり、損害回避は、発揚気質、新奇性追求、固執、自己志向、自己超越とは有意な負の相関を示した。【結論】TEMPS-A の不安気質と TCI の損害回避には有意な正の相関があり、不安気質は抑うつ傾向をもち、他方で損害回避は受動的傾向をもつことが示唆された。

## Field Editor からのコメント

本研究では、111名の健常者に対し、2つの気質に関する評価スケールで評定を行い、気質項目間の関連性を調査し、不安気質と損害回避との有意な関連性を見出しています。また、関連項目のプロフィールから、不安気質は抑うつ傾向と、損害回避は受動性傾向と関連することが示されました。広範に気質項目を調査した研究は少なく、今後の気質に関する研究に有益な所見だといえます。

## Regular Article

Comparative effects of aripiprazole and selected antipsychotic drugs on lipid peroxidation in plasma

A. Dietrich-Muszalska\* and J. Kolińska-Lukaszuk

\*Department of Biological Psychiatry, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

血漿中脂質過酸化に対する aripiprazole と代表的抗精神病薬との影響の比較

【目的】本研究の目的は、新規抗精神病薬、aripiprazole (独特の作用機序を有する) のヒト血漿中脂質過酸化に対する影響を、酸化ストレスマーカーであるチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS) レベルを測定することによって評価し、quetiapine, olanzapine, clozapine, risperidone, ziprasidone などの代表的抗精神病薬と比較することである (急性期統合失調症の治療に臨床的効果のある用量に相当する最終濃度)。【方法】TBARS レベルを Rice-Evans 法の変法により分光光度計を用いて測定した。【結果】本研究の結果から、急性期統合失調症の治療に推奨される用量の抗精神病薬は、血漿中脂質過酸化生成物レベルに明らかな変化を誘発する可能性が示唆された。Aripiprazole は血漿中脂質過酸化マーカーのレベルに影響しなかったが、低用量で使用すると、わずかながら clozapine のような酸化促進性を示した。Risperidone, ziprasidone, haloperidol, clozapine が低用量で酸化促進作用を示すのとは対照的に、quetiapine は最も強い抗酸化性を示した。Olanzapine は低用量でのみ血漿中 TBARS レベルを減少させた。【結論】統合失調症の急性期の治療に推奨される用量の抗精神病薬は、血漿中脂質過酸化に明らかな変化を誘発すると考えられる。

Aripiprazole は、血漿中脂質過酸化に有意な反応を誘発しなかった。今後の研究において、統合失調症患者における酸化ストレスの役割を臨床症状および抗精神病薬の使用とともに検討すべきである。

#### ■ Field Editor からのコメント

酸化ストレスは統合失調症の病態と一部関連があり、そのなかでも特に酸化ストレスにより生じる過酸化不飽和脂肪酸が統合失調症の病態に重要な役割を果たすことがわかってきました。本研究では、70名の健常者の血清に quetiapine, olanzapine, clozapine, aripiprazole, risperidone, ziprasidone, haloperidol を低濃度と高濃度の2種類の濃度で添加し、チオバルビツール酸反応性物質(TBARS)(酸化ストレスにตอบสนองして濃度が上昇する物質の総称)レベルを調べたところ、①risperidone, ziprasidone, haloperidol は高濃度でTBARSを増加させ、②quetiapine, olanzapine は低濃度でTBARSを低下させ、③clozapine は高濃度でTBARSを低下させ、④aripiprazole ではTBARSは変化しませんでした。以上の結果から、抗精神病薬は種類によって、抗酸化作用を有する薬物、酸化作用を有する薬物があり、それは濃度によっても異なることが明らかになりました。本実験系では唯一 aripiprazole が抗酸化作用・酸化作用とも示さず、とても興味深い知見といえます。

#### Regular Article

Excess incidence and risk factors for recurrent pneumonia in bipolar disorder

M.-S. Li\*, G. C.-L. Hung, S.-Y. Yang, C.-H. Pan, Y.-T. Liao, S.-Y. Tsai, C.-C. Chen and C.-J. Kuo

\*Taipei City Psychiatric Center, Taipei City Hospital, Taipei, Taiwan

双極性障害における反復性肺炎の発症率増加および危険因子

【目的】双極性障害(BD)患者が肺炎を罹患すると転帰が不良であり、再発リスクが高い傾向にある。本研究はBD患者における反復性肺炎の発症率および危険因子を調査することを目的とした。【方法】1996~2012年にかけて肺炎で入院したBD患者の全国コホート(台湾のNational Health Insurance Research Databaseから抽出)において、初回肺炎エピソード後に肺

炎を再発した188名の患者を特定した。1:2の比率でリスク集団サンプリングを適用し、研究対象コホートから355名のマッチング対照者を選定した。BP患者の肺炎の再発と身体的疾患、併用薬、向精神薬との関係を多変量条件付きロジスティック回帰解析法を用いて調査した。【結果】調査の結果、BD患者における肺炎の再発率は100人年あたり6.60で、一般集団よりも高いことが示された。肺炎を再発した者のうちの約10%(9.24%)は入院30日以内に死亡した。高血圧、糖尿病、癌、喘息を有する患者は肺炎の再発リスクが増加した。反対に、向精神薬は初回肺炎に対する感受性を高めることで知られているが、第一世代および第二世代抗精神病薬のいずれも肺炎の再発リスクに関係しなかった。【結論】BD患者における肺炎の再発率の増加および危険因子は既存の内科的疾患に関係するが、向精神薬には関係しないことが示された。肺炎の再発率を高めると考えられるBD患者の内科的併存疾患を慎重に考慮すべきである。

#### ■ Field Editor からのコメント

双極性障害が肺炎の再発因子になる可能性を示唆した研究です。「双極性障害と肺炎再発の関連性は身体疾患の合併で増強するが、抗精神病薬の内服には影響されない」という興味深い結果が示されました。

#### Regular Article

Plasma metabolome analysis of patients with major depressive disorder

N. Kawamura\*, K. Shinoda, H. Sato, K. Sasaki, M. Suzuki, K. Yamaki, T. Fujimori, H. Yamamoto, D. Osei-Hyiaman and Y. Ohashi

\*Kawamura Clinic for General Practice, Gyouki-Kai Medical Corporation, Tokyo, Japan

大うつ病患者の血漿メタボローム解析

【目的】この研究は、大うつ病性障害(MDD)患者の血漿代謝物の特徴づけることを目的とした。【方法】精神医学的診断には、DSM-IV, SCID(I軸)を用い、探索的コホートでは、キャピラリー電気泳動質量分析法を用いて、34名の大うつ病患者および精神的に健康な対照31名の血漿代謝産物を比較し、最も大き

な差を示す代謝産物に焦点をあてた。その濃度の絶対値は、精神科プライマリケアクリニックからの2つのコホートで比較し、確認した。【結果】大うつ病群で有意に低い23個の代謝産物のうち、リン酸エタノールアミン (PEA) に焦点をあて、大うつ病におけるPEAの減少を、独立の臨床サンプルセットで確認した。PEAの濃度を測定するため、イオンクロマトグラフィ-蛍光検出法を開発した。予備的コホートで、34名の大うつ病患者と43名の非大うつ病患者の被験者を調べた。AUCは0.92であり、感度/特異度はいずれも88%より高く、カットオフ値は1.46  $\mu\text{M}$ であった。確認コホートでは、10名の大うつ病患者および13名の非大うつ病被験者で、AUCは0.89であり、1.48  $\mu\text{M}$ のカットオフでそれぞれ86%および100%の感度/特異度であった。血漿PEAは、MDDの重症度、抑うつ気分、興味喪失、および精神運動抑制と逆相関した。【結論】これらの結果は、血漿PEA濃度が、臨床現場における大うつ病のバイオマーカーの候補となり得ることを示唆している。PEAが大うつ病のバイオマーカーとして有用であることを確認するには、大うつ病と健常対照群を比較したさらなる研究が必要である。

#### ■ Field Editor からのコメント

本研究では、34名の大うつ病患者と43名の非大うつ病対照群の、血漿リン酸エタノールアミンを1.46  $\mu\text{M}$ をそのカットオフ値として調べたところ、感度・特異度ともに88%で鑑別できました。また、10名の大うつ病と13名の非大うつ病対照群で検証したところ、1.48  $\mu\text{M}$ をカットオフとして、感度86%、特異度100%で鑑別可能であったことも見出しています。今後さらなる研究での検討が望まれる興味深い報告です。

#### Regular Article

Understanding the roles of glutamine synthetase, glutaminase, and glutamate decarboxylase autoantibodies in imbalanced excitatory/inhibitory neurotransmission as etiological mechanisms of autism  
*N. O. Hamed\**, *L. Al-Ayadhi*, *M. A. Osman*, *A. O. Elkhawad*, *H. Qasem*, *M. Al-Marshoud*, *N. M. Merghani* and *A. El-Ansary*

\*1. Department of Medical Biochemistry, University of Medical Sciences and Technology, Khartoum,

Sudan, 2. Department of Pharmacology, Almaarefa Colleges for Science & Technology (MCST), Riyadh, Saudi Arabia

自閉症の発症機序としてのグルタミン合成酵素、グルタミンナーゼ、グルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体の不均衡な興奮/抑制神経伝達に対する役割についての理解

【目的】自閉症はコミュニケーションや社会的交流についての障害、繰り返し行動および感覚異常などによって特徴づけられる異種性の高い神経疾患である。自閉症の病因はいまだ解明されていない。動物実験、遺伝子研究および剖検研究から、自閉症における神経の興奮および抑制系の不均衡が示唆されている。本研究は、自閉症児での検査項目の変化が感覚異常のリスクと有意に関連するかどうかを判定することを目的として行われた。【方法】自閉症児38名および年齢・性別を適合させた対照33名を対象に、酵素結合免疫吸着法 (ELISA) によりグルタミン合成酵素 (GS)、腎臓型グルタミンナーゼ (GLS1) およびグルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体レベルを測定した。【結果】検査の結果、それぞれGSおよびGLS1レベルとして示されるグルタミン酸塩およびグルタミン酸回路酵素に有意な変化が認められた。グルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体レベルは顕著に増加していたが、健常対照群との有意差は観察されなかった。【結論】得られたデータから、GSおよびGLS1は神経の興奮および抑制系の不均衡を示す指標として有望であり、異なる検査値を併用することで自閉症の優れた予測バイオマーカーとなることが示された。

#### ■ Field Editor からのコメント

本研究は、自閉症の病態を興奮と抑制の不均衡から検討したもので、38名の自閉症の子どもと33名のコントロール群について、グルタミン合成酵素 (GS)、腎臓型グルタミンナーゼ (GLS1)、グルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体 (GAD-abs) を比較検討しています。GSおよびGLS1で示されるグルタミン酸塩およびグルタミン酸回路酵素の変化が、自閉症における興奮と抑制の不均衡の標識であることを示した示唆に富んだ内容です。