



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 73, No. 1

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73 (1) は、PCN Frontier Review 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

Estimating contribution of rare non-coding variants to neuropsychiatric disorders

A. Takata*

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

非コード領域の稀な変異の精神神経疾患への寄与を推定する

近年の DNA シーケンス技術の発展により、タンパク質コード領域のゲノム変異の大規模かつ網羅的な解析（エクソーム解析）が、自閉スペクトラム症、知的障害、統合失調症などの精神神経疾患・神経発達障害を対象として多数行われてきた。これらの研究、とりわけ *de novo*（新生）変異や、極めて稀な変異を対象とした研究の成果は、これまでに知られていなかった

疾患と大きな効果量をもって関連する遺伝子・変異の同定や、精神神経疾患の生物学的理解の深化につながっている。また、継続的なシーケンスコストの低下とともに、今やシーケンス解析の対象は、エクソーム領域から全ヒトゲノムへと拡大しつつある。いくつかの先駆的な研究は、非コード領域の稀な変異の精神神経疾患への寄与に関して、重要な知見をもたらしている。また同時に、これらの研究は、より大規模なサンプルサイズと、非コード領域の調節変異に関する注釈づけの改善の必要性を浮き彫りにするものである。本総説では、最近の研究からの重要な知見とともに、将来予想される方向性について概観する。

Field Editor からのコメント

統合失調症と *SETD1A* の機能喪失変異の関連に関する注目論文を発表して以来、次々と次世代シーケンサーを用いた精神疾患のゲノム解析に関するハイインパクト論文を発表している、この領域の rising star ともいべき横浜市立大学遺伝学の高田篤先生による総説です。これまでの稀な変異に関するゲノム研究では、主に全エクソーム解析による機能喪失変異やアミノ酸配列変化を伴う変異が研究されてきましたが、本論文は、全ゲノム解析による非コード領域の変異に焦点をあて、その種類および精神神経疾患との関連について、著者自身の研究を含め、最新の研究について総説したものです。最新情報が盛り込まれた本総説は、この新しい領域を理解するために大変有用なものとなっています。

Regular Article

Exome sequencing in families with severe mental illness identifies novel and rare variants in genes implicated in Mendelian neuropsychiatric syndromes

S. Ganesh*, H. Ahmed P., R. K. Nadella, R. P. More, M. Seshadri, B. Viswanath, M. Rao, S. Jain, The ADBS Consortium and O. Mukherjee

*1. Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bengaluru, India, 2. Department of Psychiatry, Schizophrenia Neuropharmacology Research Group at Yale, Yale University, Connecticut, USA

重度精神疾患を有する家族のエクソーム解析はメンデル型精神神経症候群に関係する遺伝子の新規変異および稀な変異を検出する

【目的】双極性障害や統合失調症などの重度精神疾患 (SMI) は遺伝性が高く、複雑な遺伝様式を示す。ゲノムワイド関連解析からは頻度の高い変異によると考えられる遺伝の一部が検出される。次世代シーケンシングによる稀な変異の検討は SMI の遺伝的構造の理解を深める可能性がある。【方法】全エクソーム解析により多発家系 8 家族の患者 32 例および健常対照者 33 例を調査した。候補バリエントの絞り込みは、3 ステップの抽出手順によって行った。①家族内患者がバリエントを共有していること、②5 つのコンピュータアルゴリズムに基づいて有害性が示されたバリエントであること、③Exome Aggregation Consortium のデータを用いて推定した南アジアのサンプルにおける変異の希少性が示され、同じ遺伝子プールの健常対照者ではそのバリエントが全く確認されないこと。【結果】本研究では 42 の稀な非同義の有害変異 (1 家族につき約 5 つ) を検出した。各家族間で共有する変異がなかったことから「プライベート」変異であることが示唆された。変異をもつ遺伝子のうち 20 (47.6%) は過去に多様な精神神経症候群のリスクの一因となることが報告されており、9 つ (21.4%) はメンデル遺伝であった。これら遺伝子には、脊髄小脳失調症 44 型に関係する *GRM1* 遺伝子およびコルネリア・デ・ランゲ症候群に関する *NIPBL* 遺伝子などの新規の有害変異を担持する遺伝子が含まれた。【結論】家族研究に

おける次世代シーケンシングの使用は、SMI のような複雑な疾患に関する遺伝子の新規変異および稀な変異の検出に有用である。本研究結果はメンデル型疾患遺伝子の稀な変異の表現型がもたらす可能性のある負荷を示し、SMI の病因として多面的な影響を有することが示唆された。

Field Editor からのコメント

統合失調症、双極性障害などを多発している 8 家族において、全エクソーム解析を行った研究です。42 個の稀な変異が同定され、なかには、脊髄小脳失調症の原因遺伝子である *GRM1* や、先天性形態異常であるコルネリア・デ・ランゲ症候群の原因遺伝子である *NIPBL* の変異も含まれていました。こうしたメンデル型遺伝病の原因遺伝子の多面的効果が、統合失調症や双極性障害などの精神疾患に関係している可能性を示唆する貴重な報告です。

Regular Article

Problematic Internet use and its associations with health-related symptoms and lifestyle habits among rural Japanese adolescents

R. Kojima*, M. Sato, Y. Akiyama, R. Shinohara, S. Mizorogi, K. Suzuki, H. Yokomichi and Z. Yamagata

*Department of Health Sciences, School of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

日本の地方都市における中学生の問題のあるインターネット使用と関連する健康関連症状および生活習慣

【目的】スマートフォンの急速な普及に伴い、問題のあるインターネット使用 (problematic Internet use: PIU) の増加と生活習慣や健康関連症状への影響が懸念されている。本研究の目的は、地方都市における中学生の PIU の有病率および、PIU に関連する生活習慣や健康関連要因を明らかにすることである。【方法】2014~2016 年にかけて、地方都市における中学生を対象に調査を実施した (2014 年 n=979, 2015 年 n=968, 2016 年 n=940)。Young's Internet Addiction Test (YIAT) を用いて PIU を評価した。本研究では YIAT で 40 点以上の者を PIU とした。ロジスティック回帰分析で、PIU と生活習慣因子 (例: 運動習慣、

平日の勉強時間、および睡眠時間)と健康関連症状(抑うつ症状および起立性調節障害(OD)症状)との関連を検討した。【結果】3年間のPIUの有病率は、2014年19.9%、2015年15.9%、2016年17.7%であり、有意な変化は認めなかった。中学生の全学年でPIUは、朝食欠食、遅い就寝(午前0時以降)、OD症状を有することと有意に関連していた。また、覚醒後の眠気、短い勉強時間、抑うつ症状は、1年生を除いてPIUと有意な正の関連を示した。【結論】中学生のPIUが睡眠、勉強、および運動時間の減少およびうつ症状とOD症状の増加に関連することが示唆された。PIUの予防法の開発のために、さらなる研究が必要である。

■ Field Editor からのコメント

日本の同じ地域における中学生の3年間の「問題のあるインターネット使用」の割合と、生活状況や健康状態との関連についての縦断的研究です。「問題のあるインターネット使用」は、3年間で全体の約18%に認められ、さらに朝食の欠食や遅い就寝、起立性調節障害、抑うつ症状との相関が認められました。SNSを含めたインターネットの使用頻度が高い日本の子どもたちの現状に問題を投げかける興味深い研究です。

Regular Article

Adverse reaction reports of neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotic agents in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database

T. Anzai*, K. Takahashi and M. Watanabe

*1. Graduate School of Health Management, Keio University, Kanagawa, 2. Statistics Analysis Department 1, EPS Corporation, Tokyo, Japan

医薬品副作用データベース(JADER)における非定型抗精神病薬による悪性症候群の副作用報告

【目的】本研究は日本における非定型抗精神病薬(AAA)使用に関連した悪性症候群(NMS)の副作用報告について検討する。われわれは医薬品副作用データベース(JADER)を利用し、実臨床下におけるAAAの単剤使用、および併用時のNMSの発現を評価した。【方法】AAAの単剤使用または併用、ハロペリドールの

の使用に関連した副作用報告を分析した。ハロペリドールの単剤使用を基準として、定型抗精神病薬(TAA)を使用せずにAAAの単剤使用、併用した場合それぞれのNMS発現のオッズ比を多重ロジスティック回帰によって推定した。【結果】TAAを使用せずにAAAを単剤使用または併用して報告された副作用11,071件のうち、NMSの発現は721件であった。ほとんどのAAAの単剤使用とそれらの2薬剤併用におけるNMS発現のオッズ比は、ハロペリドール単剤使用の場合よりも低かった。一方、ブロナンセリンの単剤使用、クエチアピンとゾテピンの併用、リスペリドンとゾテピンの併用のオッズ比は1よりも高く推定された。【結論】TAAを使用せずにAAAを単剤使用、併用した場合のいずれも、ハロペリドールの単剤使用と比較して、NMSの副作用報告を引き起こしにくい傾向がみられた。しかしながら、ブロナンセリンの単剤使用、クエチアピンとゾテピンの併用、リスペリドンとゾテピンの併用はNMSの副作用報告を増加させる可能性が示された。さらなるデータに基づく研究が必要であるが、われわれの結果は精神疾患の治療におけるAAAの臨床上的利用において有用な情報を提供しうらうだろう。

■ Field Editor からのコメント

医薬品副作用データベース(Japanese Adverse Drug Event Report: JADER)の抗精神病薬に関するデータを詳細に解析した貴重な報告です。非定型抗精神病薬の単剤投与による悪性症候群の報告事例は極めて少ないものの、特定の薬剤および多剤併用療法により悪性症候群の報告事例が有意に増加していたことが示されました。多剤併用療法の問題に対する注意喚起を含め、今後の実臨床に直結する重要な知見だといえます。

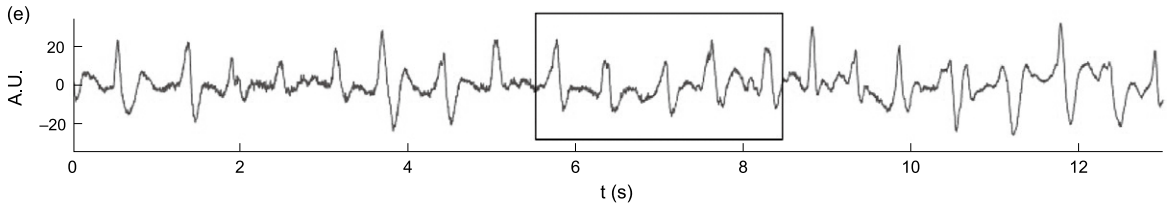


Figure 1 An overview of the mean field model, simulation, and analysis. (e) Using normalized EEG (出典：同論文, p.35)

Regular Article

Cefepime-induced encephalopathy : Neural mass modeling of triphasic wave-like generalized periodic discharges with a high negative component (Tri-HNC)
*H. Tamune**, *Y. Hamamoto*, *N. Aso* and *N. Yamamoto*
 *1. Department of Neuropsychiatry, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Tokyo, 2. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, 3. Department of Cellular Neurobiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

セフェピム脳症：高い陰性成分をもつ三相波様全般性周期性放電 (Tri-HNC) の neural mass モデリング

【目的】セフェピムは、第4世代のセファロスポリンであり、GABA_A受容体アンタゴニストとしても作用する。セフェピム脳症 (cefepime-induced encephalopathy : CIE) は頻繁に見逃されている病態である。われわれはCIEの早期発見のため、臨床像、特徴的な脳波、根本的機序の解明を試みた。【方法】2015年4月から2017年3月に、単施設のコンサルテーション・リエゾンチームで指摘されたCIEを後ろ向きにカルテレビューした。さらに研究を深めるため、neural massモデリングを用いたコンピュータ・シミュレーションを行った。【結果】CIEに罹患した3例の患者で、拒薬/診察拒否、強い疼痛、反復言語、グラスゴー・コマー・スケールにおいて運動反応 (M) と比べ眼球反応 (E)・言語反応 (V) の顕著な低下がみられた。これらはGABA作動性の機能障害と関連している可能性がある。3例全例で、高い陰性成分をもつ三相波様全般性周期性放電 [Tri-HNC (トライハイネック ; triphasic wave-like generalized periodic discharges with a high negative component)] がみられた。コンピュー

タ・シミュレーションにより、特徴的な2~3 HzのTri-HNCや経時的な脳波の改善、薬理的介入に対する個体差が再現できた。さらに、抑制性神経細胞の自己抑制 (介在神経細胞から介在神経細胞へのシナプス入力) の破綻がCIEにおいてTri-HNCの生成に寄与していることが示唆された。【結論】CIEは医原性で、セフェピムを終了しない限り病態が続くため、早期の発見が肝要になる。医療者は、セフェピム投与中の患者の意識変容、疼痛、言語性の変化に警戒すべきである。脳波におけるTri-HNCはCIEの診断を早めることができ、Tri-HNCとCIEの関連から、CIEの根本的機序がGABA作動性介在神経の機能障害に起因する興奮抑制バランスの破綻 (E/I imbalance) であることが示唆された。本研究は、GABA作動性機能障害が関与する種々の病態研究にも新しい方法論を提供できるかもしれない。

Field Editor からのコメント

第4世代のセファロスポリン、セフェピムは、GABA_A受容体アンタゴニストとして作用することによって、セフェピム脳症 (CIE) を誘発することが知られていますが、臨床現場においてはしばしば見過ごされています。著者らは意識障害を呈した3例を呈示し、3例すべての脳波において、高い陰性成分をもつ三相波様全般性周期性放電 (Tri-HNC) を認めたと報告しています。さらに彼らは、neural massモデリングを用いたシミュレーションを行い、介在ニューロンのシナプス入力の調節異常が、CIEにおけるTri-HNCの生成に寄与していることを証明しています。GABA作動性介在神経の機能不全による興奮抑制バランスの破綻 (E/I imbalance) が、CIEの発症基盤であることが示唆された重要な論文で、近年注目されているComputational Psychiatry (計算論的精神医学) を臨床研究に応用した興味深い内容です。