



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 73, No. 3

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73 (3) は、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。

Regular Article

Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design

*B. Cao**, *M. Jin*, *E. Brietzke*, *R. S. McIntyre*, *D. Wang*, *J. D. Rosenblatt*, *R.-M. Ragguett*, *C. Zhang*, *X. Sun*, *C. Rong* and *J. Wang*

*Department of Laboratorial Science and Technology, School of Public Health, Peking University, Beijing, China

統合失調症患者の低分子水溶性代謝物を用いた血清代謝プロファイリング：治療前-治療後のデザインを用いた縦断研究

【目的】成人統合失調症の特徴が明確な患者試料内の血清生体エネルギーマーカーについて、薬物治療のベースラインおよび 8 週間後の変化を比較検討した。統合失調症における生体エネルギー機能不全の役割を

考慮し、治療が生体エネルギーマーカーの有意な変化と関連するという仮説のもとに検討した。【方法】薬剤未使用（すなわち初回エピソード）の参加者および治療非遵守の参加者など、登録前 1 ヶ月以上薬物治療を受けていなかった成人統合失調症患者（ $n=122$ ）を募集した。液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法を用いて、治療前および治療後の血清試料を解析した。【結果】治療前および治療後レベルを比較したところ、最大の変化を示す代謝物が同定され、興味深い 14 種類の水溶性代謝物が明らかにされた。これらの代謝物の構成は、アミノ酸（ $n=6$ ）、カルニチン（ $n=4$ ）、極性脂質（ $n=3$ ）、および有機酸（ $n=1$ ）であった。治療後に、すべてのアミノ酸およびリゾホスファチジルコリン（LysoPC）は増加した一方、4 種類のカルニチン（オレオイルカルニチン、L-パルミトイルカルニチン、リノレイルカルニチン、および L-アセチルカルニチン）は減少した。これらの代謝物バイオマーカーのうち、オレオイルカルニチン、リノレイルカルニチン、L-アセチルカルニチン、LysoPC (15:0)、D-グルタミン酸、および L-アルギニンの 6 種類が治療開始 8 週間後に最も一貫した予測おりの変化を示すことが確認された。【結論】今回の研究では、薬物治療により一貫した変化を示す生体エネルギーマーカーが、複数同定された。こうした生体エネルギーの変化から、統合失調症の病態生理に対する見識がさらに深まるとともに、抗精神病薬の作用（例えば、抗精神病作用）および副作用（例えば、メタボリックシンドローム

ム)の双方にかかわる機序について、われわれの理解がさらに進むと考えられる。

■ Field Editor からのコメント

未服薬の統合失調症 122 名を対象として、薬物治療後の血漿から、水溶性代謝物を液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析法により網羅的に測定して、それらの治療前ならびに治療 8 週間後における変化を検討した貴重な縦断研究です。その結果、抗精神病薬による治療によって、それらの代謝物のなかでも特に、2 つのアミノ酸 (D-グルタミン酸, L-アルギニン) やリソホスファチジルコリンが増加する一方で、複数のカルニチン (オレオイルカルニチン, リノレイルカルニチン, アセチル-L-カルニチン) が減少していることがわかりました。今後、統合失調症の病態や、薬物療法の効果と副作用を検討するうえで、非常に重要な知見だと思われます。

Regular Article

Plasma levels of IL-1Ra are associated with schizophrenia

Y. Zhou*, W. Peng, J. Wang, W.J. Zhou, Y. H. Zhou and B. W. Ying

*Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

血漿 IL-1Ra 濃度は統合失調症と関連している

【目的】統合失調症 (SCZ) には、末梢性の軽度の炎症および脳由来神経栄養因子 (BDNF) 濃度が関与しているが、これらが互いに及ぼす影響については、いまだ十分に解明されていない。本研究では SCZ 患者および健常対照者 (HC) の BDNF とサイトカインの比較を目的とした。さらに、SCZ 患者のサイトカインと BDNF の末梢濃度の関連について検討することを目的とした。【方法】BDNF, インターフェロン γ , インターロイキン (IL)-10, IL-12, IL-1, IL-6, IL-8, 腫瘍壊死因子 α , マクロファージ遊走阻止因子, IL-1 受容体アンタゴニスト (IL-1Ra), および CD40 リガンドの血漿濃度について、SCZ 患者 45 名および HC 38 名を対象に、Luminex テクノロジーを用いて比較した。【結果】HC に比べ、患者の IL-1Ra 濃度は有意に高かった ($P=0.031$)。BDNF と CD40 リガンドとの強

い正の相関が、それぞれ、患者群 ($\rho=0.858$, $P<0.001$) および HC 群 ($\rho=0.822$, $P<0.001$) に認められた。さらに、BDNF と腫瘍壊死因子 α との負の相関が、それぞれ、患者群 ($\rho=-0.429$, $P=0.030$) および HC 群 ($\rho=-0.649$, $P<0.001$) に認められた。【結論】これらの結果から、サイトカイン IL-1Ra は、SCZ の病態生理に何らかの役割を果たしていることが示唆される。さらに、サイトカイン濃度と BDNF 濃度は互いに影響を及ぼしており、サイトカインに多様な作用があることが示された。

■ Field Editor からのコメント

本研究では、血漿中の BDNF とサイトカインについて、45 名の統合失調症患者と 38 名の健常対照者との比較を行っています。その結果、統合失調症群では健常対照群に比べ、IL-1Ra が有意に高いことがわかりました。また、統合失調症群でも健常対照群でも、BDNF と CD40 リガンドとが有意な正の相関を示し、BDNF と腫瘍壊死因子 α は有意な負の相関を示すことがわかりました。これらの結果から、統合失調症では、サイトカイン IL-1Ra がその病態において何らかの役割を有している可能性が示唆されました。また、サイトカインと BDNF との相互作用が、サイトカインのさまざまな作用と関連しているかもしれないと結論づけています。

Regular Article

Comparison of emotional processing assessed with fear conditioning by interpersonal conflicts in patients with depression and schizophrenia

H. Tani*, M. Tada, T. Maeda, M. Konishi, S. Umeda, Y. Terasawa, M. Mimura, T. Takahashi and H. Uchida

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

うつ病および統合失調症患者における対人葛藤刺激を用いた恐怖条件づけに対する情動処理の比較

【目的】情動処理はさまざまな精神疾患に関係しているが、疾患による違いは明らかになっていない。そこで、対人刺激に対する皮膚コンダクタンス反応を測定することにより、うつ病および統合失調症患者にお

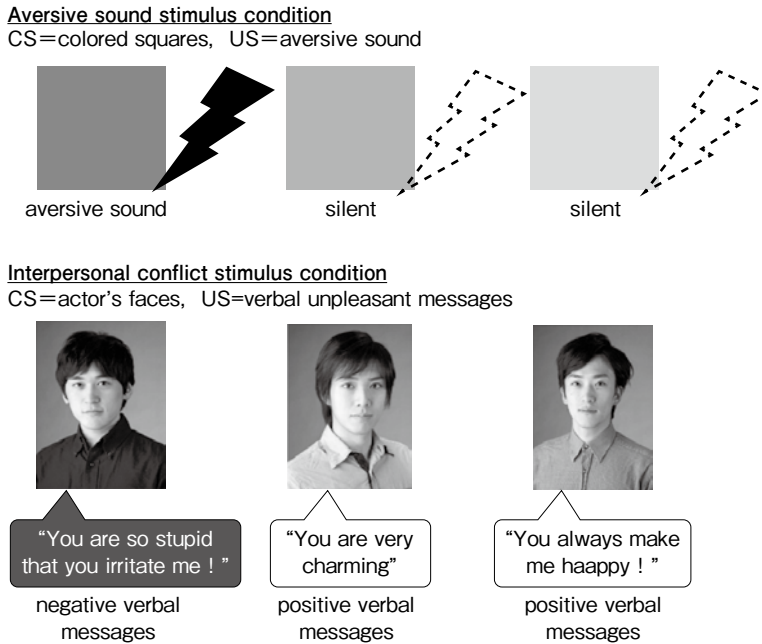


Figure 2 Conditioned stimulus (CS) and unconditioned stimulus (US) used in the two types of stimulus paradigms. The picture is modified from Tada, et al. with permission (出典：同論文, p.118)

ける社会的意味づけの連合学習を比較した。【方法】うつ病および統合失調症の女性外来患者各 20 名を組み入れた。パブロフの条件づけ実験として、古典的な不快音、および俳優の顔と否定的な台詞を組み合わせ、嫌悪的な社会的条件づけを喚起するように設計された対人刺激を施行した。重回帰分析を行って、条件反応の程度と被験者の臨床的特徴との関連を調べた。【結果】どちらの刺激でも条件づけ相の条件反応は統合失調症群よりうつ病群で高かった。うつ病患者では両条件で恐怖条件づけが成立したが、対人条件では消去が遅かった。消去相における条件反応は、感情調節尺度の表出抑制スコアと正の相関を、認知再構成スコアおよび抗うつ薬の使用と負の相関を示した。統合失調症患者はいずれの条件にも条件づけがなされなかった。陽性・陰性症状評価尺度の陰性症状スコアは、対人条件の条件づけ相の条件反応の程度と負の相関があった。【結論】統合失調症の女性患者、特に陰性症状が前景の症例では、社会的な文脈における連合学習の内在的な障害が示唆された。抗うつ薬や適応的な情動

制御方略は、うつ病における不快な社会的条件づけの消去学習を強化するかもしれない。

■ ■ Field Editor からのコメント

この論文は、うつ病・統合失調症・健常者の各 20 名の女性について、対人葛藤刺激として人物の画像提示を条件刺激に、けなし言葉の声を無条件刺激に設定して、皮膚コンダクタンス反応を用いて条件づけにおける学習と消去過程を検討した研究です。その結果、うつ病患者では消去学習が健常者より遅く、その程度は個人のもつ情動制御特性と関連することが示されました。また統合失調症患者では連合学習が不良で、情動処理の障害を反映していると考えられました。これまでに精神疾患患者における社会的な情動認知の特徴を神経生理学的に検討した研究は乏しく、貴重な報告といえるでしょう。

Regular Article

Heritability and familiarity of psychopathologic dimensions in Korean families with schizophrenia

*H. Suh**, *B. D. Lee*, *J. M. Park*, *Y. M. Lee*, *E. Moon*, *H. J. Jeong*, *S. Y. Kim*, *K. Y. Lee* and *Y. I. Chung*

*1. Department of Psychiatry, Pusan National University Hospital, Busan, 2. Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

統合失調症の韓国家系における精神病理学的ディメンションの遺伝性および家族性

【目的】統合失調症などのカテゴリー症候群は、複数の人格発達/変性のディメンションなど、精神構造に関する多くの連続する表現型が組み合わされていると考えられる。本研究では、統合失調症に関連する連鎖不均衡が認められた韓国家系を対象に、症状チェックリスト (symptom check list : SCL) に基づく精神病理学的ディメンションの遺伝性および家族性について検討した。【方法】(統合失調症の)発端者 204 名を募集し、可能な限り両親および同胞も対象とした。SCL 質問票を用い、精神病理学的ディメンションについて測定した。家族構成員 543 名を対象に、症状ディメンションの遺伝性について連続的寡少遺伝子連鎖解析ソフトウェア Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines (SOLAR) を用いて評価した。この家族構成員 543 名の精神病理学的ディメンションと、血縁関係のない健常対照者 307 名とを比較し、分散分析により家族性について測定した。【結果】SCL の変数 9 項目のうち 5 項目が有意な遺伝性を示し、その後の解析対象とした。3 群 (健常対照者, 非発症第一度近親者, 統合失調症患者) は、遺伝的ディメンションすべてについて予測順どおりの群別スコア平均値を示し、これらの平均値に関しては有意差が認められた。【結論】いくつかの限界 (募集した家族, 表現型) はあるものの、複数の症状ディメンションに認められる異常は、遺伝-環境の共同作用または相互作用の結果として、統合失調症症候群の複雑性に寄与すると考えられる。

Field Editor からのコメント

本研究は、統合失調症の親族 (両親と兄弟姉妹) 543 名と、健常対照群 307 名を、統合失調症の鑑別診断に有用な、症状チェックリスト (SCL) で評定し比較したものです。SCL-9-R の 9 症状領域中 5 領域 (強迫症状・対人感受性・抑うつ・敵意・恐怖症) において、両群で有意差がみられ、しかも、その後のサブ解析により、健常対照者 < 非発症第一度近親者 < 統合失調症患者の順に、それらの症状が有意に重くなっていることがわかりました。つまり、これらの症状領域は、遺伝-環境因の相互作用を反映するものと考えられ、同疾患の遺伝負因と環境要因を考えるうえで重要な知見といえます。

Regular Article

Unsuccessful reduction of high-frequency alpha activity during cognitive activation in schizophrenia

*K.-I. Jang**, *J. Oh*, *W. Jung*, *S. Lee*, *S. Kim*, *S. Huh*, *S.-H. Lee* and *J.-H. Chae*

*1. Department of Biomedicine & Health Sciences, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, 2. Institute of Biomedical Industry, Catholic University of Korea, Seoul, 3. Department of Psychiatry, Emotion Research Laboratory, Catholic University of Korea, Seoul, 4. Department of Psychiatry, Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory, Inje University, Goyang, South Korea

統合失調症における認知活動時の高周波 α 活動の抑制不能

【目的】安静時の脳波 (EEG) の α 活動は、環境に対応する個人の「準備」を反映し、これには認知処理能力が含まれる。 α 活動は統合失調症 (SCZ) では抑制されると報告されている。安静時の α 活動と認知活動時の α 活動との相互関係の解明により、SCZ で機能が低下している神経回路への洞察が得られる可能性がある。本研究では、SCZ 患者の安静時と認知活動時の間の α 活動の変化について検討した。【方法】SCZ 患者 34 名および健常対照者 (HC) 29 名を対象に安静時および聴覚性 P300 課題時の EEG を測定した。すべての実験手順は、施設が定めた関連ガイドラインおよび規則に従った。【結果】SCZ 患者では、安静時の高周

波 α 活動が低下していた。患者の高周波 α 活動の発生源密度は、安静時と P300 課題時のいずれの条件においても HC に比べ低かった。HC では、高周波 α 活動の発生源密度が、P300 課題時では安静時に比べ低下したが、SCZ 患者では低下はみられなかった。安静時の高周波 α 活動の発生源密度と陽性症状との間に、有意な負の相関を認めた。【結論】 SCZ 患者における高周波 α 活動、および認知作業時の高周波 α 活動の抑制不能は、SCZ の生物学的マーカーと考えられる。

■ ■ Field Editor からのコメント

本研究では、安静時と聴覚オドボール課題時（2つの異なる提示頻度の音刺激中に、低頻度標的刺激に対して選択的に反応させる課題）の α 波の変化について、34名の統合失調症患者と29名の健常対照者を比較しています。その結果、統合失調症では、安静時の高 α 波（10～12 Hz）活動が減衰しており、安静時および課題中のいずれの条件でも高 α 波の電源密度が低下していることがわかりました。また、統合失調症では健常者で認められる課題負荷による高 α 波の電源密度の減少が認められず、さらに安静時の高 α 波の電源密度が陽性症状と負の相関を示すことを見出しました。認知機能に関連した高 α 波の異常が、統合失調症のバイオマーカーとして重要な可能性が示された重要な論文です。