



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 73, No. 6

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73 (6) 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。

PCN Frontier Review

Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders

T. Macpherson and T. Hikida*

*Laboratory for Advanced Brain Functions, Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan

精神疾患病態における大脳基底核神経回路の役割

この数十年間にわたり、ヒトや動物を対象とした研究技術の進歩により精神疾患の根底にある神経機構の理解は大いに進んだ。これらの研究の多くは、特に大脳基底核の構造間の結合と変化が複数の精神疾患における関連症状の発症に関与することを示唆している。ここでわれわれは大脳基底核神経回路内の結合、分子構成、機能について要約する。次に強迫症、物質関連障害および嗜癮性障害群、大うつ病性障害、全般性不安症、そして統合失調症の5つの主要な精神疾患における大脳基底核機能の変容に関するヒトと動物研究の両方の最新の文献を概説する。最後に、これらの研究成果をもとに、精神疾患患者において変容した大脳基

底核神経回路機能を正常化するための特に魅力的な標的として線条体を強調したモデルを提唱する。

Review Article

Cytokine secretion and the risk of depression development in patients with connective tissue diseases

B. Grygiel-Górniak, N. Limphaibool and M. Puszczewicz*

*Department of Rheumatology and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

結合組織病患者におけるサイトカイン分泌およびうつ病発症リスク

過去20年間の研究から、さまざまなうつ病に関するわれわれの理解は大きく変わった。炎症性サイトカインは、精神神経疾患と自己免疫疾患とが相互に結びつく領域において関心を集めている。うつ病のサイトカイン仮説が示唆するとおり、炎症性サイトカインは大うつ病の病態生理学的特徴の媒介に主要な役割を果たしており、その過程で、炎症のプロセスが外部および内部のストレス要因（それぞれ、精神疾患、炎症性疾患など）により誘発されうる。特に慢性自己免疫性結合組織病（CTD）患者で、うつ病の有病率がより高いことから、うつ病は、サイトカイン誘発性疾患が機能不全の形で現れたものとも考えられ、自然免疫系の活

性が低下した際に発現することが示唆される。うつ病にみられる自律神経系の特徴に対応する疾病応答 (sickness behavior) を誘発する炎症の力, 視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系の調節不全, 神経伝達物質の合成および再取り込みの変動, ならびに神経進行性変化 (neuroprogression) の経路における炎症の関与を通じ, 炎症は臨床的うつ病の発症に寄与すると考えられる。炎症反応は, CTD の抑うつ症状に寄与する神経内分泌の調節および神経心理学的調節に変化をもたらす。本レビューでは, その複雑な相互関係について検討する。また, さまざまな CTD におけるうつ病の有病率および特徴と, その炎症性サイトカインおよび疾患の活動性のレベルとの相関について検討する。

Regular Article

Betaine ameliorates prenatal valproic-acid-induced autism-like behavioral abnormalities in mice by promoting homocysteine metabolism

F. Huang*, X. Chen, X. Jiang, J. Niu, C. Cui, Z. Chen and J. Sun

*Psychiatric Ward, Qingdao Mental Health Center, Qingdao, China

ベタインは, マウスの出生前バルプロ酸誘発自閉症様行動異常をホモシステインの代謝促進により改善する

【目的】ホモシステイン (Hcy) の異常高値は, 自閉スペクトラム症と関連している。ベタインは Hcy 代謝におけるメチル基供与体であり, 有害な Hcy 蓄積を防ぐことが知られている。本研究では, ベタインが自閉症モデルマウスの Hcy 代謝に影響を及ぼし, 行動異常を改善することが可能か否かを検討した。【方法】妊娠 ICR マウスに対して, 胎生期 12.5 日目にバルプロ酸 (VPA) を腹腔内投与した。出生児の血清 Hcy 濃度を酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により測定した。Hcy 代謝関連酵素であるベタイン-Hcy メチルトランスフェラーゼ, シスタチオニン β -合成酵素, メチオニン合成酵素の発現を, 定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) およびウェスタンブロッティングにより測定した。8 週齢の出生児をベタインか生理食塩水のいずれかにより処置し, 血清 Hcy 濃度を測定した。社会的行動について, におい嗅ぎ時間テスト

(sniff-duration test) およびスリーチャンバーテスト (three-chamber test) により評価した。反復行動をビー玉埋めテスト (marble-burying test) により評価した。テールフリックテスト (tail-flick test) を実施し, 痛覚感受性を測定した。【結果】出生前 VPA 曝露マウスは, 有意な Hcy 高値とベタイン-Hcy メチルトランスフェラーゼの発現低下を示した。本モデルでは, ベタインを用いた処置により, VPA 曝露マウスの Hcy 濃度の低下, 社会性障害および反復行動の減少, ならびに痛覚感受性の正常化が認められた。【結論】ベタインは自閉症様の特徴を改善させ, 出生前 VPA 曝露による自閉症誘発モデルマウスに有益な役割を果たすことができた。

Regular Article

Genome-wide DNA methylation investigation of glucocorticoid exposure within buccal samples

P. R. Braun*, M. Tanaka-Sahker, A. C. Chan, S. S. Jellison, M. J. Klisares, B. W. Hing, Y. Shabbir, L. N. Gaul, Y. Nagahama, J. Robles, J. T. Heinzman, S. Sabbagh, E. M. Cramer, G. N. Duncan, K. Yuki, L. N. Close, B. J. Dlouhy, M. A. Howard III, H. Kawasaki, K. M. Stein, J. B. Potash and G. Shinozaki

*1. Department of Psychiatry, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, 2. Department of Psychiatry and Behavioral Science, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

グルココルチコイド曝露を受けた口腔粘膜サンプルにおけるゲノム網羅的 DNA メチル化の研究

【目的】グルココルチコイドはストレス反応の制御に多大な役割を担っており, その不均衡はストレス関連疾患に関与することが示されてきた。マウスモデルでは, ステロイド投与によりゲノム全般の CpG 配列において DNA メチル化が異なると報告されており, 合成ステロイドを投与されたヒトにおいては, 血液サンプルにおける DNA メチル化が異なることがインフィニウムの 27k アレイを用いて報告されている。しかしながら, より広範囲のゲノムにおいて, どの程度グルココルチコイドが DNA メチル化に関与しているのかを調べる研究が必要である。【方法】歯科治療で合成

グルココルチコイド投与を受ける患者の術前、術後における口腔粘膜サンプルが収集された。これには30名の抜歯治療で10 mgのデキサメタゾンを投与された患者が含まれる。インフィニウムヒューマンメチレーションエピックアレイでゲノム網羅的DNAメチル化の評価を行った。【結果】5ヵ所のCpG配列においてゲノム網羅的に有意な10%以上のDNAメチル化の変化が示された。メチル化の変化のみられたこれらのCpG配列は以下の遺伝子内または近辺であった。ZNF438, KLF10, miR-544 または CRABP1, DPH5, と WDFY2。デキサメタゾン曝露を受けたヒト血液の遺伝子の発現変化について既存の投稿論文のデータベースを使用したところ、偽発見率 (false discovery rate : FDR) 調整後に有意であった CpG 配列を含む遺伝子の多くがやはり異なる発現を示していた。偽発見率調整後に有意であった CpG 配列を含む遺伝子を用いた経路解析によると、嗅覚伝達、五炭糖とグルクロン酸の相互変換、アスコルビン酸とアルダ酸代謝、そしてステロイドホルモン合成が有意に促進されていた。【結論】歯科治療における高用量合成グルココルチコイドの投与は口腔粘膜において DNA メチル化の変化に有意な相関がみられた。これらの結果は既存の論文で示されたグルココルチコイドの DNA メチル化の人体への影響と一貫性がある。

Regular Article

Comparison of automatic visual attention in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression : Evidence from P1 event-related component
C. Spironelli*, Z. Romeo, A. Maffei and A. Angrilli
*1. Department of General Psychology, University of Padua, Padua, 2. Padua Neuroscience Center, Padua, Italy

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害における自動的な視覚的注意の比較：事象関連電位 P1 成分由来のエビデンス

【目的】各種機能性精神疾患の神経生物学において、その共通点と相違点を識別することは、さまざまな精神病態に共通する脆弱性を明らかにするための重要な要素である。本研究では、重症度が少しずつ異なると

考えられている3種類の精神疾患として統合失調症 (SCZ)、双極性障害 (BD)、大うつ病性障害 (MDD) について検討し、その自動的な視覚的注意の機序の比較を試みた。この目的のため、単語の組み合わせを視覚的に提示する方法で生態に即した課題を与え、その課題中に視覚事象関連電位である P1 成分 (皮質上で自動的な視覚的注意との相関性を示す成分) を測定した。【方法】4 サンプルの被験者 (SCZ 18 名, BD 20 名, MDD 28 名, 健常対照 30 名) を募集し、同一の手順で同じ刺激を与えた。視覚的な単語提示により誘発される P1 を、38 個の電極を装着した脳波記録用のキャップにより記録した。コンピュータ画面上に2つの単語を続けて提示し、被験者にそれらの単語が韻を踏んでいるか否かを判定させた。【結果】SCZ 群の後頭部における P1 は、BD、健常対照、MDD 各群に比べ大であった。BD 群における P1 は、他のすべての群と比較して最小であることが示された。SCZ 群では、左後頭部の P1 の振幅と、幻覚の重症度および課題処理能力の低下の双方との間に正の相関 (ピアソンの相関係数) を認めた。【結論】検討した3種類の精神疾患サンプルには、自動的な視覚的注意のパターンに違いが認められた。SCZ 患者は認知障害が最も重症であり、その重症度と P1 振幅との間には相関が認められた。MDD 患者の成分は正常であった。また、BD 患者は未治療患者に関する過去の文献の結果とは異なり、寛解期においては正常化反応を示した。

Regular Article

Association between delayed recall and T2* relaxation time of the subiculum in adolescents : Implications for ultra-high-field magnetic resonance imaging
S. Jeon*, S. -I. Hwang, Y. D. Son, Y. -B. Kim, Y. J. Lee and S. J. Kim
*Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea

青年における遅延想起と鉤状回の T2* 緩和時間との関連：超高磁場磁気共鳴画像法による示唆

【目的】本研究は、青年の海馬小領域の T2* 緩和時

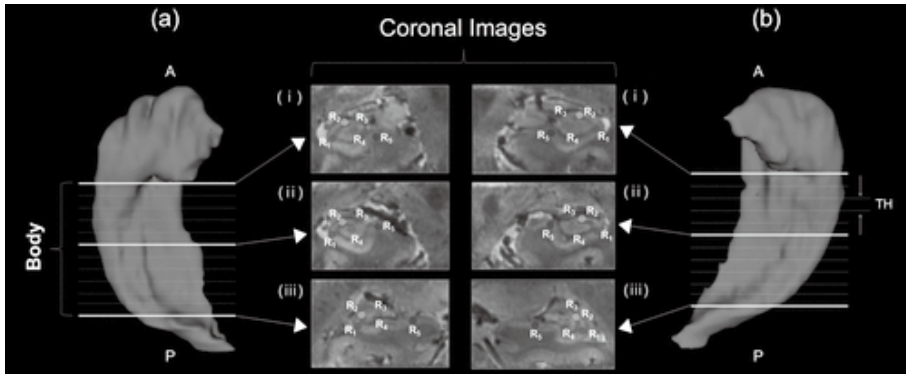


Figure 2 Selection of hippocampal substructures for $T2^*$ relaxation time calculations ; the 3-D model axial views. The five sampled hippocampal subareas (CA1, CA2, CA3, CA4, and the subiculum) in the coronal view.(a) Right hippocampus,(b) left hippocampus,(i) coronal images of the slice from the anterior hippocampal body,(ii) coronal images of the slice from the middle hippocampal body, and (iii) coronal images of the slice from the posterior hippocampal body. The thick white lines indicate the slices. A : anterior, P : posterior, R1 : region of interest (ROI) for cornu ammonis (CA) 1, R2 : ROI for CA2, R3 : ROI for CA3, R4 : ROI for CA4, R5 : ROI for the subiculum, TH : thickness.

(出典 : 同論文, p.342)

間 ($T2^*$ -RT) との神経心理学的相関について, 超高磁場 (UHF) 7.0-T 磁気共鳴画像法 (MRI) により評価することを目的とした。【方法】健康な高校2年生または3年生 31 名の海馬小領域の $T2^*$ -RT について, UHF 7.0-T MRI システムを用いて評価した。海馬の小領域であるアンモン角 (CA) 1, CA2, CA3, CA4 および鉤状回の $T2^*$ -RT を, 左右両海馬について算出した。視空間記憶の評価のため, 被験者にケンブリッジ神経心理学的自動検査バッテリー (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) の 7 つのサブ

テストを実施した。【結果】パターン認識検査における遅延想起の成績不良は, 両側鉤状回 (右: $r = -0.480$, $P = 0.006$; 左: $r = -0.648$, $P < 0.001$) および左 CA2 ($r = -0.480$, $P = 0.006$) の $T2^*$ -RT 延長と有意な相関を示した。【結論】本研究から, 鉤状回の $T2^*$ -RT 延長は, 視覚記憶課題における遅延想起の成績不良と関連していることが示された。今回の知見から, 鉤状回は青年の遅延想起に主要な役割を果たしていることが示唆される。