



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 73, No. 9

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73 (9) は、PCN Frontier Review が 2 本、Review Article が 1 本、Regular Article が 6 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

Reconceptualizing anorexia nervosa

C. M. Bulik*, R. Flatt, A. Abbaspour and I. Carroll

*1. Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, 2. Department of Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA, 3. Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

神経性やせ症の再概念化

神経性やせ症 (anorexia nervosa : AN) は、最も死亡率が高い精神障害の 1 つである。多くの場合、治療効果が認められず、再発することが多い。AN の根本原因および維持因子の解明を試みた研究のほとんどは環境の寄与に焦点をあてているが、生物学的リスクおよび維持因子の観点から調査すべきことはいまだ多くある。本論文では、遺伝学および複雑な腸微生物群(腸内細菌叢)に関連する AN の研究と、これらが AN に関するわれわれの概念にいかなる影響を及ぼすかに主

眼をおく。AN と肥満症との有意な負の遺伝的相関を特定した新たな研究から、両疾患は「代謝に関する両端」を表しうることを示唆される。根底にある生物学的機序を特定することにより、代謝範囲の両端における体重の極端な調節異常に関する洞察と、AN 治療の発端となりうる新たなポイントの両方を示すことができる。さらに、AN 患者で報告された腸内細菌叢の微生物の不均衡 (ディスバイオシス) は、栄養およびエネルギーを欠乏した腸内環境に起因すると考えられ、腸内マイクロバイオームの機能および代謝能の変化を示唆する。AN および肥満症は「マイクロバイオームに関する両端」であるともみなせるが、その程度についてはさらに調査する必要がある。最後に、宿主のゲノム解析、その環境、累積した微生物ゲノム (マイクロバイオーム) 間の相互作用と、微生物レベルおよび腸レベルでの介入について調査している現行および今後の AN に関するプロジェクトについて考察する。

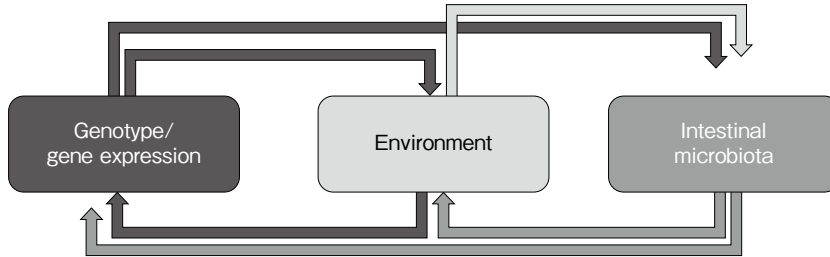


Figure 2 Model for actions and interactions of genetics, the environment, and the intestinal microbiota in risk for and maintenance of anorexia nervosa
(出典：同論文，p. 519)

PCN Frontier Review

Current understanding of bipolar disorder : Toward integration of biological basis and treatment strategies

T. Kato*

*Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Center for Brain Science, Wako, Japan

双極性障害の最新の理解：生物学的基礎と治療戦略の統合に向けて

双極性障害の生物学的研究においては、当初は抗うつ薬および抗精神病薬の作用機序に焦点があてられ、モノアミン（セロトニン、ドパミンなど）の役割が広く研究されてきた。その後、リチウムの作用機序に基づいて、イノシトール代謝および細胞内カルシウムシグナリングを含む細胞内シグナル伝達系が注目を集めてきた。細胞内カルシウムシグナリングの関与は、遺伝学および細胞の研究によって支持されてきた。カルシウムシグナリング異常によって影響を受ける神経回路の解明が重要であり、われわれの以前の研究は視床室傍核の役割を示唆した。ミトコンドリアの遺伝的脆弱性はカルシウム調節不全を引き起こし、酸化ストレスの影響を受けやすいことが示唆されているセロトニン作動性ニューロンの過剰興奮性をもたらす。抗てんかん薬の有効性、候補遺伝子の動物モデル研究、およびiPS細胞由来神経細胞を用いた研究は、双極性障害と神経細胞の過興奮性の関係を示唆している。最近の遺伝学的知見は、多価不飽和脂肪酸の役割を示唆している。システムレベルでは、社会リズム療法は概日リ

ズム異常を対象とし、認知行動療法は感情/認知（E/C）インバランスを対象としている。将来的には、薬理的治療と心理社会的治療が個々の患者の生物学的根拠に基づいて組み合わせられて最適化され、それによって個別化治療が実現されるであろう。

Review Article

Plasticity of dendritic spines : Molecular function and dysfunction in neurodevelopmental disorders

J. Nishiyama*

*Program in Neuroscience and Behavioral Disorders, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore

樹状突起の可塑性：分子基盤と神経発達障害

樹状突起は後シナプスの極めて小さな突起様構造であり、脳内の興奮性シナプスにおける大部分の入力を受ける。樹状突起の形態的あるいは機能的な変化は、記憶や学習の細胞モデルであるシナプスの可塑性に必須である。一方、スパインの形態や可塑性の異常は知的障害や自閉症などの神経発達障害の共通の特徴とされる。近年の分子生物学、光学技術の進歩により、たった1つの突起のダイナミックな形態の変化をリアルタイムで観察したり、突起内部のシグナル伝達の変化を可視化したりすることができるようになった。本稿では、シナプスへの入力がどのように多様な突起の可塑性を引き起こすのか、その際に突起の内部ではどのようなシグナル伝達機構が働いているのか、神経発達障害に関連する遺伝子異常がいかに突起の異常を引き起こすのか、といった点について最新の知見を概説

する。特に近年, Ras スーパーファミリーに関連するシグナル伝達機構の異常がさまざまな発達障害に関連することが示唆されている。例えば, Ras の異常な活性の上昇や低下によって, 突起の形態や記憶と学習行動に異常が生じることが報告されている。本稿では, Ras シグナリングの時空間制御機構が, どのように突起を制御し, その異常がどのように神経発達障害に関連するかについても若干の考察を加える。

Regular Article

Reliability and validity of the Japan Ijime Scale and estimated prevalence of bullying among fourth through ninth graders : A large-scale school-based survey

Y. Osuka*, T. Nishimura, M. Wakuta, N. Takei and K. J. Tsuchiya

*1. United Graduate School of Child Development, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, 2. Institute of Child Developmental Science Research, Shizuoka, Japan

日本いじめ尺度の信頼性と妥当性および小学校4年生から中学校3年生までのいじめの推定有病率:大規模学校調査

【目的】本研究では日本のいじめを測定するため, 信頼性と妥当性を伴った新しい尺度である日本いじめ尺度 (Japan Ijime Scale : JaIS) を開発し, これを用いて, 学齢期にある児童, 青少年のいじめの有病率を推定する。【方法】JaIS は自記式の質問票であり, 3つの部分で構成される。いじめ被害といじめ目撃をそれぞれ測定する2つの下位尺度, およびいじめ加害を測定する1項目である。日本の中央に位置する中規模工業都市の小学校6校と中学校3校の計2,334人の生徒 (小学校4年生から中学校3年生) のJaISに対する回答を用い, 2つの下位尺度の信頼性と妥当性を検証するための探索的因子分析, 項目反応理論を用いた分析, 項目の外的基準関連妥当性の検討を行った。いじめ被害, 目撃, および加害の有病率を推定した。【結果】項目反応理論から, 被害, 目撃の両下位尺度が十分な識別力と測定精度をもつことが明らかになった。各尺度の外的基準関連妥当性も確認された。JaISを用い, 2~3ヵ月間に35.8%の生徒がいじめ被害を受け

(そのうち27.6%が被害のみ, 8.3%が加害と被害の両方), 32.8%が何らかのタイプのいじめ行為を目撃し, 11.8%が何らかのタイプのいじめ加害 (そのうち3.5%が加害のみ, 8.3%が加害と被害の両方) を行ったことを明らかにした。【結論】JaISは信頼性と妥当性をもつ尺度である。この尺度を用いることで, 日本の学校においていじめ被害の有病率の高さが見出された。

Regular Article

Role of coping with negative emotions in cognitive behavioral therapy for persistent somatoform pain disorder : Is it more important than pain catastrophizing?

A. Yoshino*, Y. Okamoto, R. Jinnin, K. Takagaki, A. Mori and S. Yamawaki

*Department of Psychiatry and Neurosciences, Division of Frontier Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

持続性身体表現性疼痛障害に対する認知行動療法のネガティブ感情の役割: 破局的思考よりも重要か?

【目的】認知行動療法は, 持続性身体表現性疼痛障害 (persistent somatoform pain disorder : PSPD) 患者に効果的であるといわれている。また対人関係のストレス場面におけるネガティブ感情の改善はPSPDの痛み症状に有用であるとされる。しかしながら, 認知行動療法において, これらの関連は不明確である。それゆえ, 私たちは認知行動療法前後におけるネガティブ感情の変化と痛み症状の変化との関係性について, 破局的思考などの説明変数を含めた重回帰分析を用いて調査を行った。【方法】認知行動療法を完遂した38名のPSPD患者のストレス状況におけるネガティブ感情得点を分析した。ネガティブ感情得点は認知行動療法のセッションや宿題として用いた痛み日記で記録された。重回帰分析は説明変数としてネガティブ感情得点のほかに, 痛みに対する破局的思考 (Pain Catastrophizing Scale : PCS), 抑うつ気分 (Beck Depression Inventory-Second Edition), 不安 (State-Trait Anxiety Inventory) のスコア, 年齢, 性別が用いられ, 目的変数は痛み症状 (Visual Analogue Scale) が用いられた。【結果】ネガティブ感情得点は認知行動療法後

に低下していた。重回帰分析では、認知行動療法によるネガティブ感情得点の変化は痛み症状の変化と関連がみられていた ($\beta=0.37$; $P<0.05$) が、PCS の変化と痛み症状の変化では関連はみられなかった ($\beta=0.03$)。【結論】結果から持続性身体表現性疼痛障害の認知行動療法でネガティブ感情が重要な役割をしていることが示された。

Regular Article

Minimal amount of tissue-based pH measurement to improve quality control in neuropsychiatric post-mortem brain studies

C. T. Ono*, Z. Yu, Y. Kikuchi, Y. Kunii, M. Hino, J. Matsumoto, A. Nagaoka, J. Ito, Y. Iwasaki, H. Hagihara, T. Miyakawa, M. Yoshida, Y. Saito, S. Niwa, H. Yabe, A. Kakita and H. Tomita

*Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Psychiatry, Tohoku University, Sendai, Japan

精神疾患の死後脳研究のクオリティコントロールの改善のための微量組織に基づく pH 測定法

【目的】組織 pH と RNA 非分解度は、精神疾患の病態解明研究におけるヒト死後脳組織のクオリティコントロールの重要な指標である。しかし、用いることができる組織の量に限りがあるため pH はそれほど頻回に測られることはない。本研究は最低限の重量のヒト死後脳組織を用いて組織 pH を定量するプロトコルを策定し、妥当性を検証することを目的として計画された。【方法】マウス脳組織を用いた予備実験によりホモジナイズの際の組織重量と水容量との適切な比やホモジナイズの時間を検討した。52名からの死後脳組織について最低限の重量 (10 mg) と通常計測に用いられる重量 (100 mg) を 5 倍量および 10 倍量のヌクレアーゼフリー水でホモジナイズし、InLab ウルトラマイクロ pH 電極を用いて pH 定量を行った。【結果】最低限の重量の組織を用いた新しいプロトコルでの pH 値は標準的な定量プロトコルでの測定値と有意に関連していた ($r^2=0.86$)。同じ脳領域の灰白質と白質の pH 値の相関係数は 0.73、異なる脳領域間の pH 値の相関係数は 0.54 であった。【結論】現在、標準的に使われ

ているプロトコルで使用される組織重量の 10 分の 1 の組織を用いたこの新しいプロトコルは、死後脳組織を本実験に用いる前に、その組織の正確な質の評価を行うことを可能にする。このプロトコルを用いることで、交絡要因の影響を減らすことにより、死後脳研究において標的となる生物学的現象の検出が改善するものと期待される。

Regular Article

Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis

M. Espinola-Nadurille*, J. Flores-Rivera, V. Rivas-Alonso, S. Vargas-Cañas, G. L. Fricchione, L. Bayliss, I. E. Martinez-Juarez, L. E. Hernandez-Vanegas, R. Martinez-Hernandez, P. Bautista-Gomez, R. Solis-Vivanco, R. Perez-Esparza, P. A. Bustamante-Gomez, M. Restrepo-Martinez and J. Ramirez-Bermudez

*1. Neuropsychiatric Unit, National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico, Mexico City, 2. Center of Neurology and Neurosurgery, Medica Sur, Mexico City, Mexico

抗 NMDA 受容体脳炎患者における緊張病

【目的】抗 NMDA 受容体脳炎 (anti-NMDA receptor encephalitis: ANMDARE) 患者のカトニア症候群の頻度、現象学、関連する特徴に関する研究は不足している。本研究は、ANMDARE における緊張病の頻度を測定し、その特定の症状について詳述することを目的とした。【方法】2014 年 1 月から 2018 年 9 月にメキシコ国立神経学神経外科研究所 (National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico) 入院し、明確な ANMDARE の基準を満たした患者全員を対象に、前向き研究を実施した。入院時に Bush-Francis 緊張病評価尺度 (Bush-Francis Catatonia Rating Scale) および Braüning 緊張病評価尺度 (Braüning Catatonia Rating Scale) を実施した。【結果】対象患者 58 名中 41 名 (70.6%) が緊張病と診断された。緊張病で最も頻発した徴候は、不動、凝視、無言、不自然な姿勢であった。緊張病は、せん妄、幻覚、精神運動性激越、脳波記録の全般的な異常、過去の抗精神病

薬の使用と関連していた。死亡は、症例全体の 10% に認められ、てんかん重積状態と関連しており、緊張病群では少なかった。免疫療法後、全例が緊張病の徴候から完全な回復を示した。【結論】緊張病症候群に関する今回の系統的評価から、本疾患は、せん妄、精神運動性激越、幻覚など一部の臨床パターンとして、ANMDARE 患者に頻発する特徴であることが示される。ほとんどの医師が緊張病を統合失調症および感情障害と関連づけているとおり、このパターンに関する認識不足が、誤診および誤った治療の一因になりうる。

Regular Article

Cerebral bioenergetic differences measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy between bipolar disorder and healthy subjects living in two different regions suggesting possible effects of altitude

J. Hwang*, L. E. DeLisi, D. Öngür, C. Riley, C. Zuo, X. Shi, Y. -H. Sung, D. Kondo, T. -S. Kim, R. Villafuerte, D. Smedberg, D. Yurgelun-Todd and P. F. Renshaw

*1. Department of Psychiatry, University of Utah, Salt Lake City, USA, 2. Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, South Korea

異なる 2 地域に居住する双極性障害と健常被験者との間でリン 31 磁気共鳴分光法により測定される脳生体エネルギーの差から、標高による影響の可能性が示唆される

【目的】高地に居住するのに伴い全身が低圧低酸素状態に曝されると、脳ミトコンドリアの酸化ストレスが増大する場合がある。双極性障害 (bipolar disorder: BD) の病態生理にミトコンドリア機能不全が関与していることから、このことは、BD における脳の生体エネルギーに影響を及ぼす可能性がある。本研究では、海拔ゼロメートルと中程度の標高の 2 つの地域に居住する BD および健常対照 (HC) 被験者を対象に、脳の生体エネルギーを評価した。【方法】ポストン (n=22) およびソルトレイクシティ (SLC) (n=54) において、BD を有する退役軍人 43 名、および HC の

退役軍人 33 名を募集した。リン 31 磁気共鳴分光法を用いて、クレアチンリン酸/全リン酸 (TP)、 β ヌクレオシド三リン酸 (β NTP)/TP、無機リン酸/TP、および pH のレベルを、前部帯状皮質、後部帯状皮質、両側前頭前野および両側後頭頭頂葉 (OP) の白質 (WM) の各脳領域で測定した。【結果】ほとんどの皮質および WM 領域の β NTP/TP (ポストン>SLC) とクレアチンリン酸/TP (ポストン<SLC)、および OP 領域の無機リン酸/TP (ポストン<SLC) に、地域の有意な主効果が認められた。BD の診断に関する主効果分析では、BD 群の後部帯状皮質と右 OP WM の pH、および右前頭前野 WM の β NTP/TP が、HC 群に比べて低いことが示された。【結論】本研究では、BD 群および HC 群のいずれにおいても、異なる 2 地域で脳の生体エネルギーに差があることが示された。この差の一部は標高差により説明できる。低圧低酸素状態に対し生じる、機能不全性のミトコンドリアの変化を明らかにするため、今後の研究において今回の結果を再現する必要がある。

Regular Article

Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder

F. P. Moreira*, T. C. Cardoso, T. C. Mondin, C. D. Wiener, L. D. de Mattos Souza, J. P. Oses, K. Jansen and R. A. da Silva

*Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Brazil

神経成長因子の血清濃度は、大うつ病性障害女性の双極性障害への転換に関するバイオマーカーである可能性がある

【目的】本研究は、女性外来患者の大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) および MDD から双極性障害 (bipolar disorder: BD) への転換に関連するバイオマーカーの同定を目的とした。【方法】本研究は、MDD と診断された 18~60 歳の女性を対象とした縦断研究であり、追跡期間は 3 年とした。診断は、精神疾患簡易構造化面接法プラス (Mini International Neuropsychiatric Interview Plus) を用いて実施

した。採血を第I相でのみ行った。インターロイキン-6, 腫瘍壊死因子- α , 脳由来神経栄養因子, グリア細胞由来神経栄養因子, 神経成長因子 (nerve growth factor : NGF) の血清濃度を市販のイムノアッセイキットにより測定した。【結果】女性156名を組み入れた。MDD から BD への転換割合は15.4% (n=24) であった。BD 転換群の血清 NGF 濃度は, MDD 寛解群および現 MDD 群に比べ高かった ($P=0.013$)。多重比

較用の Bonferroni 事後検定では, 現 MDD 群に比べ BD 転換群の NGF 濃度が高く, 有意差が認められた ($P=0.037$)。インターロイキン-6, 腫瘍壊死因子- α , 脳由来神経栄養因子, グリア細胞由来神経栄養因子の血清濃度には群間差を認めなかった。【結論】本研究の結果から, NGF は BD への転換の早期検出に関連する有用なバイオマーカーであり, 臨床医の臨床診断に役立つ可能性が示唆される。