



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 74, No. 1

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 74 (1) は、PCN Frontier Review が1本、Review Article が1本、Regular Article が7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

Identifying electrophysiological markers of autism spectrum disorder and schizophrenia against a backdrop of normal brain development

*J. C. Edgar**

*Department of Radiology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA

正常脳発達を背景とした自閉スペクトラム症および統合失調症の電気生理学的マーカーの特定

脳波および脳磁図検査を診断マーカーとして使用することが、年齢に伴う脳神経機能の変化によって、制約を受けている。最初の例では、安静時のピークアルファ周波数の成熟変化が、自閉スペクトラム症(ASD)児にはなく、定型発達児のみにみられることから考えて、アルファ帯域の活動にみられる群間差は、ASD児の特徴によるものであることが示されている。次の例は統合失調症の聴覚的コード化過程であるが、年齢に伴う正常な脳の変化が神経活動の群間差の検出や解釈に与える複雑な事態は、小児特有のものではないこと

を示している。脳の成熟度に群間差があることを報告した磁気共鳴画像法(MRI)試験では、その群間差が脳に関するすべての診断マーカーにとって、懸念事項となりうることを明らかにしている。DSM-5、またはResearch Domain Criteria (RDoC)のどちらかを研究に使用するか考える場合、脳の成熟に注意する必要がある。例えば、ASDおよび統合失調症の脳に関する測定値を比較する交差診断試験(cross-diagnostic study)に関心が寄せられているが、一方の試験群は、症状発現からかなり時間が経過した後の測定値であり、もう一方の試験群では、症状発現直後の測定値であることを考えると、こうした試験は困難である。さらに、乳児、幼児、小児、思春期児童、若齢成人、高齢成人の脳活動の差を考えると、全年齢層を通じて解釈可能な所見が得られ、発達も考慮できるタスクおよび研究デザインを考えることは不可能に近い。結論として、脳画像所見は、疾患の過程が及ぼす影響とは別に(区別することが潜在的に困難な)、脳の成熟が診断マーカーに及ぼす影響を明らかにしている。多数例を対象とした入手可能な研究がすでに、どの年齢層において最も頑健かつ情報の多い診断マーカーが得られるかに関する方向性を示している。

Review Article

Toward the establishment of neurophysiological indicators for neuropsychiatric disorders using transcranial magnetic stimulation-evoked potentials: A systematic review

Y. Noda*

*Multidisciplinary Translational Research Lab, Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

経頭蓋磁気刺激誘発脳波を用いた精神神経疾患における神経生理指標の確立に向けて: 系統的レビュー

経頭蓋磁気刺激法 (TMS) は、大脳皮質をターゲットとした際に TMS コイル直下の神経細胞を直接脱分極させ、刺激部位に関連した神経回路を調整することができる。そのため、刺激部位における皮質の興奮性および抑制性機能を神経生理学的に評価することができる。TMS と脳波 (EEG) を組み合わせた TMS-EEG 同時計測法は、運動野以外の大脳皮質領域の神経生理学的特徴を非侵襲的に評価するためのツールとして開発されてきた。本レビューは TMS を用いた神経修飾パラダイムにおける健常者の脳の皮質興奮性や抑制性、および神経可塑性に焦点をあて、これまでの TMS-EEG 研究を神経生理学的観点から包括的に議論することを目的としている。本レビューでは、2018 年 9 月までに出版された英語論文で、かつヒトを対象とした原著論文を PubMed にて検索した。検索用語は次のように設定した (TMS OR ‘transcranial magnetic stimulation’) AND (EEG OR electroencephalog*) NOT (rTMS OR ‘repetitive transcranial magnetic stimulation’ OR TBS OR ‘theta burst stimulation’) AND (healthy)”。本レビューでは、TMS-EEG 同時計測の方法論と神経生理学的指標を概説し、健常者を対象とした TMS-EEG 研究のこれまでの知見を包括的に論評した。さらに、本レビューでは、健常者および精神神経疾患患者の脳状態を評価するための神経生理学的検査として、TMS-EEG 同時計測法を将来臨床応用することの有用性についても言及した。最後に、TMS-EEG 同時計測法は、ヒトの脳の神経回路を非侵襲的にプローブし、マッピングすることができる強力なツールであり、ひいては、精神神経疾患の根底にあ

る病態生理を解明するための有望なアプローチ法であると考えられる。

Regular Article

Polygenic risk scores in schizophrenia with clinically significant copy number variants

S. Taniguchi*, K. Ninomiya, I. Kushima, T. Saito, A. Shimasaki, T. Sakusabe, Y. Momozawa, M. Kubo, Y. Kamatani, N. Ozaki, M. Ikeda and N. Iwata

*Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

臨床的に有意なコピー数変異を保有する統合失調症患者のポリジェニックリスクスコア

【目的】最近の研究では、統合失調症 (SCZ) の病因においてポリジェニックリスクスコア (PRS) とサイズの大きなコピー数変異 (CNV; >500 kb) の間の相互作用が重要であることが明らかになっている。この知見を追試するため、サイズの小さな CNV (>10 kb) を含めたうえで、SCZ 患者における PRS を、「CNV を保有している群」と「保有していない群」で比較した。

【方法】アレイ CGH と SNP チップを使ってジェノタイプングされた SCZ 患者 724 名と健常コントロール群 1,178 名の PRS を計算して、患者群とコントロール群の比較や臨床的に有意な CNV を保有する群と保有しない群の比較を行った。【結果】最初に、CNV を考慮しなければ SCZ 群ではコントロール群に比べて PRS が高いことを再現した。次に American College of Medical Genetics の基準に則り臨床的に有意な CNV (病的な CNV と病的意義が不確か、おそらく病的な CNV を含む) を定義すると、SCZ 患者 66 名が臨床的に有意な CNV を保有しており、SCZ 患者 658 名はその CNV を保有していなかった。患者群において、臨床的に有意な CNV の有無で PRS を比較すると、PRS の有意な差は認められなかったが、CNV を保有する患者群の PRS 下位 10% に確立されたリスク CNV (22q11.2 欠失と 47,XXY/47,XXX) の有意な偏在が認められた。【結論】SCZ 患者において臨床的に有意な CNV を保有する群と保有しない群で PRS の有意な差を再現することはできなかったが、確立されたリスク CNV を保有する SCZ 患者群は PRS が低い傾向にあっ

た。したがって、PRSが低いSCZ患者群が保有するCNVは真のリスクCNVである可能性が高く、PRSはCNVの優先づけのツールとなるかもしれないと推測された。なぜならその頻度の低さからCNVの関連解析の力は限られているからである。

Regular Article

Is Utena's Brief Objective Measures (UBOM) useful in real-world behavioral assessment of functioning? Validity and utility testing in patients with schizophrenia

K. Sawada*, E. Sakakibara, A. Kanehara, H. Koike, M. Suga, Y. Fujieda, Y. Miyamoto, M. Fukuda and K. Kasai

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

簡易客観的精神指標検査 (UBOM) はリアルワールドでの機能の行動評価として有用か? : 統合失調症患者における妥当性, 有用性の検証

【目的】簡易客観的精神指標検査 (Utena's Brief Objective Measures : UBOM) は, 統合失調症を含む精神障害当事者のリアルワールドでの機能に近い精神生理学的機能を評価し, 意思決定の共有を促進するために開発された検査である。しかしながら, 現在, UBOMの妥当性, 有用性は十分に検証されていない。

【方法】UBOMの3つのサブテスト (UBOM-Pulse, UBOM-Ruler, およびUBOM-Random) について, それぞれの妥当性, 有用性を検証するために横断的観察研究を行った。①UBOMと既存の認知機能検査または自律神経機能検査との関連, ②UBOMと社会生活機能との関連についてそれぞれ検討した。統合失調症をもつ当事者と対照群としての健常者を対象とし, UBOM, 心拍変動検査, 単純反応速度テスト, 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : BACS-J) を使用し, 認知機能と自律神経機能の評価を行った。社会生活機能については, WHO Disability Assessment Schedule 2.0と機能の全体的評定 (Global Assessment of Functioning : GAF) の修正型を用いて評価した。

【結果】本研究には, 統合失調症の当事者31名と健常

対照群35名が参加した。統合失調症群において, UBOM-Rulerは, WHO DAS 2.0の「認知」「他者との交流」の領域との間に有意な関連を認めた。また, 統合失調症群において, UBOM-Randomは, BACS-Jの「ワーキングメモリ」「言語流暢性」「注意・情報処理」, 修正型GAFとの間に有意な関連を認めた。【結論】現在のUBOMについて, その妥当性, 有用性は部分的には認められたものの, 十分とは言いがたい。UBOMを統合失調症の当事者のリアルワールドでの機能を簡便に評価するツールとするには, さらなる改良が必要であると考えられる。

Regular Article

A single nucleotide polymorphism (-250 A/C) of the GFAP gene is associated with brain structures and cerebral blood flow

Y. Takahashi*, H. Takeuchi, M. Sakai, Z. Yu, Y. Kikuchi, F. Ito, H. Matsuoka, O. Tanabe, J. Yasuda, Y. Taki, R. Kawashima and H. Tomita

*Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

グリア線維性酸性蛋白質遺伝子の一塩基多型 (-250 A/C) は脳構造および脳血流と関連する

【目的】グリア線維性酸性蛋白質 (GFAP) は, アストロサイトに発現する中間径フィラメントを構成する蛋白質で, 神経細胞や脳血管とのコミュニケーションを通して, 脳機能のさまざまな領域で役割を果たしている。GFAP遺伝子領域の一塩基多型 (SNP) のうち GFAP-250 C/A (rs2070935) は転写制御と関連していることが知られており, 脳構造に影響を与える可能性が示唆される。本研究は GFAP 遺伝子多型が脳構造や機能に与える生物学的な影響を確認することを目的とした。【方法】われわれは GFAP 遺伝子多型と核磁気共鳴画像の所見 (灰白質と白質の容積, 白質統合性, 安静時脳血流量) との関連について 1,212 名の健常な日本人被験者で検証した。【結果】GFAP-250 C/A 遺伝子型は総灰白質容積, 総白質容積, 平均拡散率, 平均脳血流量と有意な関連を認めた。ボクセルごとの解析において GFAP 遺伝子型は, 下前頭葉と脳梁において局所的な灰白質容積・白質容積と, 左後頭葉にお

いて局所的な平均拡散率と、脳全体において局所的な脳血流量と、それぞれ有意な関連を認めた。【結論】本研究は GFAP 遺伝子領域の本 SNP が多様な脳構造のパラメータと有意に関連することを示した。

Regular Article

Differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences : A real-world multisite study

*K. Nemoto**, *T. Shimokawa*, *M. Fukunaga*, *F. Yamashita*, *M. Tamura*, *H. Yamamori*, *Y. Yasuda*, *H. Azechi*, *N. Kudo*, *Y. Watanabe*, *M. Kido*, *T. Takahashi*, *S. Koike*, *N. Okada*, *Y. Hirano*, *T. Onitsuka*, *H. Yamasue*, *M. Suzuki*, *K. Kasai*, *R. Hashimoto* and *T. Arai*

*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

MRI 装置の違いを考慮した、構造 MRI を用いた統合失調症の判別：リアルワールドデータを用いた多施設共同研究

【目的】脳画像研究により、統合失調症患者はさまざまな領域で灰白質容積が減少することが明らかになっている。この知見をもとに、構造 MRI 画像は統合失調症の診断に有用である可能性が示唆されてきたが、多施設データによる研究は限られている。われわれは、ボクセルベース・形態計測を用いて、MRI 装置の違いを考慮したうえで統合失調症患者と健常者を判別しうるシンプルなモデル式を評価した。【方法】対象は、統合失調症患者 541 名と健常者 1,252 名である。このうち、95 名の患者と 95 名の健常者（データセット A）が、関心領域を作成するために用いられ、残りのデータ（データセット B）が、われわれの手法を評価するために用いられた。2つのデータセットは異なる対象者で構成されている。すべての対象者に対して三次元 T1 強調画像を撮像し、灰白質画像が抽出された。統合失調症を判別するために、データセット A から統合失調症の関心領域を作成した。その後、データセット B から、個々の被験者の関心領域内の容積を求めた。この容積値を用いて、年齢、性別、頭蓋内容積、MRI 装置を考慮した特徴量を算出した。この特徴量を

receiver-operator curve (ROC) 解析によって評価した。【結果】ROC 解析の曲線下面積は施設によって 0.74~0.84 であり、正診率は 69~76% であった。全データを用いた ROC 解析では、曲線下面積 0.76、正診率 73% であった。【結論】多施設の異なる MRI 装置で撮影されているデータを用いても、中等度の精度で統合失調症患者と健常者を判別することができた。このような手法を用いることで、臨床現場において、脳画像が統合失調症の正しい診断の一助になりうる可能性がある。

Regular Article

Impact of antipsychotic medication on IL-6/STAT3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naïve schizophrenia patients

*M. Subbanna**, *V. Shivakumar*, *D. Venugopal*, *J. C. Narayanaswamy*, *M. Berk*, *S. Varambally*, *G. Venkatasubramanian* and *M. Debnath*

*Department of Human Genetics, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

抗精神病薬の投与が薬剤未投与統合失調症患者の末梢血単核球の IL-6/STAT3 シグナル伝達系に及ぼす影響

【目的】免疫病原性は、今も統合失調症の病因モデルとして広く認識されている。免疫系の異常を指標とした統合失調症のバイオマーカーの同定や、抗精神病薬の投与による免疫減弱作用の同定をめざした取り組みが続けられている。公表されている報告書のデータは有望であるが、これらの試験では少数の免疫パラメータに限定され、特定の経路に焦点をあてていない。統合失調症を含むさまざまな精神神経疾患の機序として、Th17 細胞が介在する免疫炎症反応の可能性が浮上している。Th17 経路は、複数のサイトカインおよび転写因子の協調作用によって厳密に制御されている。本試験では、抗精神病薬の投与が Th17 経路のサイトカインおよび転写因子に影響を及ぼすかどうかを探索した。【方法】薬剤を投与されていない統合失調症患者計 27 名を募集し、抗精神病薬の投与開始から 3 ヶ月間追跡調査した。リンパ球における 2つの転写因子 (STAT3 および RORC) およびその上流にある

1つの制御因子 (IL-6) について、投与前および投与後の遺伝子発現レベルを定量した。インターロイキン (IL)-1 β , IL-6, IL-17A, IL-23, IL-33 などの血漿サイトカインレベルも、投与前および投与後に測定した。【結果】3ヵ月間の抗精神病薬の投与により、STAT3 遺伝子の有意な発現低下、および IL-1 β , IL-6, IL-17A の血漿濃度の低下が認められた。抗精神病薬を3ヵ月間投与した後の統合失調症患者では、陽性症状評価尺度 (Scale for Assessment of Positive Symptoms) および陰性症状評価尺度 (Scale for Assessment of Negative Symptoms) の総スコアの有意な減少も認められた。【結論】今回の結果から、統合失調症患者では、抗精神病薬の投与により IL-6 および STAT3 など Th17 経路の重要な制御因子に免疫調節作用をもたらす可能性が示唆される。Th17 細胞の転写制御に関与する IL-6/STAT3 シグナル伝達系は、統合失調症患者における抗精神病薬の投与の重要なターゲットのように思われる。また、抗精神病薬の作用にかかわらず、IL-6/STAT3 シグナル伝達系が精神病症状の改善に大きく関与すると考えられる。

Regular Article

Increased brain gyrification in the schizophrenia spectrum

*D. Sasabayashi**, *Y. Takayanagi*, *T. Takahashi*, *K. Nemoto*, *A. Furuichi*, *M. Kido*, *Y. Nishikawa*, *M. Nakamura*, *K. Noguchi* and *M. Suzuki*

*Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan

統合失調症スペクトラムにおける脳回過形成

【目的】統合失調症患者では多様な皮質領域における脳回過形成が報告されており、この所見は早期神経発達の偏倚を反映しうる。しかしながら、統合失調型障害患者が同様の変化を示すかどうかについては不明なままである。【方法】この磁気共鳴画像 (MRI) 研究は、統合失調型障害患者 46 名 (男性 29 名, 女性 17 名), 統合失調症患者 101 名 (男性 55 名, 女性 46 名), および健常対照者 77 名 (男性 44 名, 女性 33 名) において、大脳皮質の脳回形成を調べた。被験者ごとに T1

強調磁気共鳴画像を収集した。フリーサーファを用い、全皮質領域の局所脳回指数を群間で比較した。【結果】統合失調症患者と統合失調型障害患者の両者は、健常対照者と比較し、両側前頭前野や左頭頂皮質を含む多様な皮質領域において有意に高い局所脳回指数を示したが、その範囲は統合失調症患者では、特に右前頭前野や左後頭領域においてより広範であった。いずれの患者群においても、局所脳回指数と臨床指標 (例: 症状の重症度や薬剤) の間には有意な相関は認められなかった。【結論】両患者群に共通した前頭頂領域における局所脳回指数の増加は統合失調症への脆弱性を表しており、一方で統合失調症患者におけるより多様な変化は顕著な精神病像に関連しているかもしれない。

Regular Article

Prefrontal GABA and glutamate levels correlate with impulsivity and cognitive function of prescription opioid addicts: A ^1H -magnetic resonance spectroscopy study

*J. -N. Li**, *X. -L. Liu* and *L. Li*

*Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou, China

前頭前野における GABA およびグルタミン酸レベルは処方オピオイド依存症者の衝動性および認知機能と関連している: ^1H -磁気共鳴分光法による研究

【目的】処方オピオイドは、多くの神経心理学的作用を誘発しうる向精神物質である。処方オピオイド依存症 (POA) がヒト脳に及ぼす影響について直接示した研究はない。本研究では、POA 患者の前頭前皮質 (PFC) における γ アミノ酪酸 (GABA) およびグルタミン酸 (Glu) レベルをプロトン磁気共鳴分光法 (^1H -MRS) により定量し、衝動行為および認知障害との関連性について探索することを目的とした。【方法】コデイン含有鎮咳シロップ依存症の臨床的確定診断を受けた患者 35 名と、マッチングした健常対照者 35 名を対象に、神経心理学的評価 [すなわち、Barratt 衝動性スケール (Barratt Impulsiveness Scale: BIS-11) およびモンリオール認知評価尺度 (Montreal Cognitive Assessment Scale: MoCA)] を実施した。内側

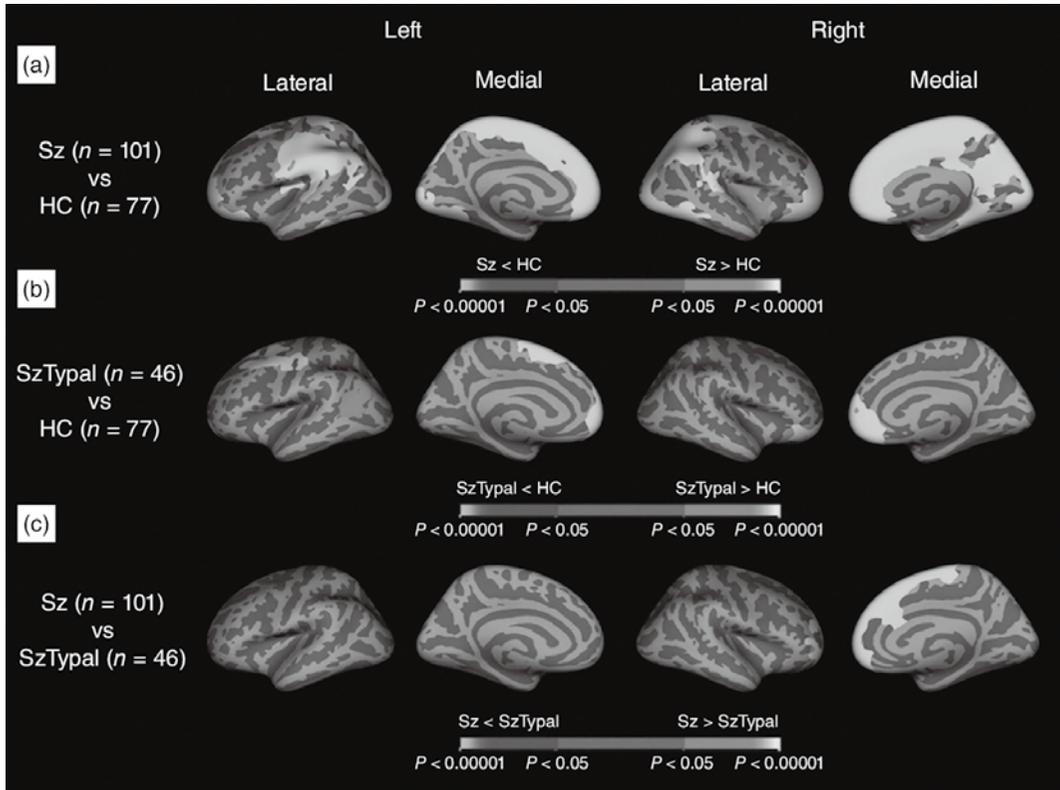


Figure 1 Clusters showing differences in the local gyrification index (LGI) among the diagnostic groups. Cortical statistical maps displaying an increased LGI in (a) schizophrenia (Sz) patients compared with healthy controls (HC), (b) schizotypal disorder (SzTypal) patients compared with HC, and (c) Sz patients compared with SzTypal patients. The maps are shown for the right and left hemispheres in lateral and medial views, respectively. The horizontal bars show P-values corrected for multiple comparisons.

(出典：同論文, p.73)

PFC内のGABAおよびGlu検出のためPRESS法(point-resolved spectroscopy)を実施し、対応するレベルをjMRUIソフトウェアにより推定し、 ^1H -MRSボクセルの脳脊髄液部分について補正した。両群間の代謝物レベルの差、および患者の代謝物レベルと精神測定スコアとの相関について統計学的に解析した。【結果】POA患者のPFCでは、主にGABAからなり他の化学物質の影響が比較的小さいGABA+のピーク濃度が健常対照者より低かったが、Gluのピークレベル

は健常対照者より高かった。GABA+レベルはBIS-11スコアと負の相関を認めたが、MoCAスコアとは正の相関を認めた。対照的に、GluレベルはBIS-11スコアと正の相関を示したが、MoCAスコアとは有意な相関を示さなかった。【結論】PFCにおけるGABAおよびGluレベルについての ^1H -MRSによる定量的な*in vivo*測定は、POAの衝動性および認知機能を評価する信頼性の高い方法であると考えられる。