



Official journal of the  
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

# PCN

PCN だより Vol. 74, No. 3

## Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 74 (3) は、PCN Frontier Review が1本、Review Article が1本、Regular Article が3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

Increased densities of white matter neurons as a cross-disease feature of neuropsychiatric disorders  
*K. Kubo\**

\*1. Department of Anatomy, Keio University School of Medicine, Tokyo, 2. Department of Anatomy, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

### 精神神経疾患の疾患横断的特徴としての白質神経細胞の密度増加

ヒト大脳皮質の神経細胞は主に灰白質に分布するが、白質にも一定数の興奮性細胞と抑制性細胞が存在しており、それらは白質神経細胞と呼ばれる。精神神経疾患に罹患した患者の脳における細胞構築変化を調べた研究で、統合失調症や自閉スペクトラム症に罹患した患者の一部において、白質神経細胞の密度が増加していることが繰り返し報告されてきた。白質のなかでもその表層に存在する神経細胞の密度が増加しているとする研究と、白質の深層に存在する神経細胞の密度が増加しているとする研究があるものの、白質神経

細胞の密度増加は精神神経疾患の疾患横断的特徴の1つと考えることが可能である。しかしながら、白質神経細胞の密度増加がどのような原因によって生じるのかは、依然として議論が分かれており、その成因について複数の仮説が提唱されている。正常の脳に存在する白質神経細胞は、哺乳類の大脳皮質が発生する過程において一過性に構築される細胞層である、サブプレート細胞が遺残したものであると考えられている。このため、精神神経疾患に罹患した患者の脳では、サブプレートの細胞が適切にアポトーシスしないために白質神経細胞の密度増加が生じるのではないかと推察されてきた。一方で、近年の研究では、精神神経疾患の発症リスクを増大させる遺伝要因および環境要因によって、神経細胞の白質への配置変化が生じることが実験的に示されている。白質神経細胞の密度増加を生じる病態生理を理解するためには、健常対照者と精神神経疾患に罹患した患者、その両者の脳における白質神経細胞の細胞学的特徴を調べることが重要である。

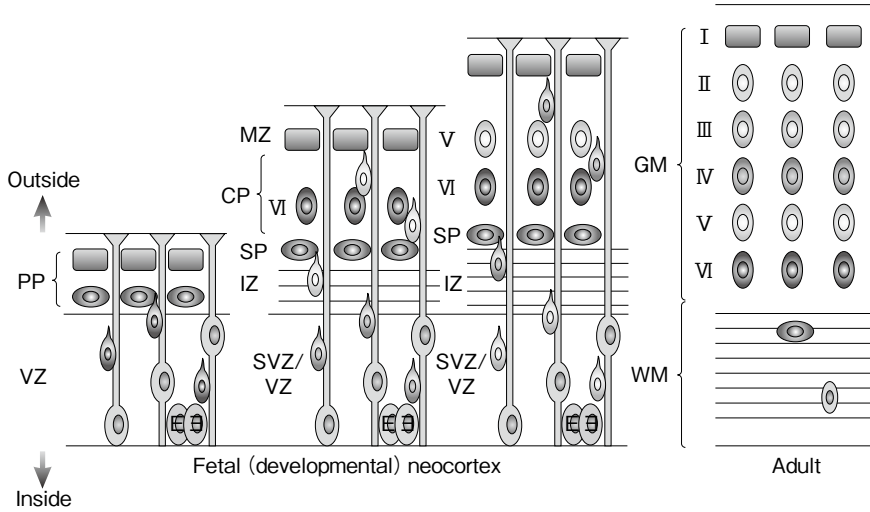


Figure 4 Development of the neocortex in an ‘inside-out (outward)’ manner and transient formation of the subplate (SP). During the development of the neocortex, the earliest generated excitatory neurons form the preplate (PP). Then, the PP is divided by the subsequently generated excitatory neurons into the marginal zone (MZ ; the superficial part) and the SP (the deep part). Newly born excitatory neurons migrate radially, invade the PP to become positioned between the MZ and SP, and form the cortical plate (CP ; future gray matter [GM]). Subsequently born excitatory neurons migrate past the earlier-born excitatory neurons, resulting in a birthdate-dependent ‘inside-out (or inside-outward)’ alignment of the excitatory neurons. When the brain matures, some SP neurons degenerate by apoptosis and the surviving neurons are presumed to remain in the white matter (WM), to become the so-called WM neurons (magenta). Some WM neurons (gray) could be generated from, or may be remnants of, the outer radial glial cells that are present in the subventricular zone (SVZ) in the later stages of development of the human brain. IZ : intermediate zone, VZ : ventricular zone.

(出典 : 同論文, p.172)

## Review Article

Cutting-edge morphological studies of post-mortem brains of patients with schizophrenia and potential applications of X-ray nanotomography (nano-CT)

*M. Itokawa\**, *K. Oshima*, *M. Arai*, *Y. Torii*, *I. Kushima*, *S. Iritani*, *N. Ozaki*, *R. Saiga* and *R. Mizutani*

\*1. Schizophrenia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, 2. Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Tokyo, Japan

統合失調症患者死後脳の神経細胞の形態に関する最新研究とX線ナノトモグラフィ(ナノCT)法の応用の可能性

クレペリンが120年前に「早発性痴呆」の概念を提唱したとき、将来的には統合失調症の神経病理学的特徴が同定されると期待していた。その後、さまざまな神経病理学の知見が報告されてきたが、統合失調症の病理学に関してコンセンサスは得られていない。病理所見の再現性の乏しい原因は、この疾患の病因が多因子であり、かつ臨床症状のみから疾患を同定することの限界性と、可視化の方法論や生化学分析の技術が不完全なことに帰されてきた。しかし、統合失調症患者の脳の巨視的な構造変化、例えば、脳の各部位の体積変化などは、脳を構成する細胞の構造変化を伴うはずである。本論文では、統合失調症の神経病理学について概観し、最新の放射光ナノトモグラフィ(ナノCT)法の統合失調症例の脳組織への応用を要約する。ナノCT法による脳組織の三次元像から求められた神経突起の幾何学的パラメータの解析では、神経突起の曲率が統合失調症例では対照群より有意に高いことが示された。最も高い曲率を示した統合失調症例は、グリオキサラーゼ1遺伝子にフレームシフト変異を有しており、治療抵抗性を呈していた。これまで統合失調症の神経病理学の分野では、統合失調症のものとして報告された組織学的知見が再現し難いことが、論争の主な原因となってきた。放射光を用いたナノCT法による可視化と、その結果としての幾何学的解析は、この長く続いてきた統合失調症の神経病理学に関する懸案に光明を与えうる。

## Regular Article

Assessor- and participant-blinded, randomized controlled trial of dense cranial electroacupuncture stimulation plus body acupuncture for neuropsychiatric sequelae of stroke

*Z.-J. Zhang\**, *H. Zhao*, *G.-X. Jin*, *S.-C. Man*, *Y.-S. Wang*, *Y. Wang*, *H.-R. Wang*, *M.-H. Li*, *L.-L. Yam*, *Z.-S. Qin*, *K.-K. T. Yu*, *J. Wu*, *F.-L. B. Ng*, *T.-C. E. Ziea* and *P.-J. Rong*

\*School of Chinese Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China

脳卒中の神経精神医学的後遺症に対する高密度頭蓋電気鍼刺激と身体鍼治療併用療法に関する評価者・参加者盲検ランダム化比較試験

【目的】鍼治療は、脳卒中の神経精神医学的後遺症のリハビリテーションに有益である。本研究は、脳卒中後のうつ病(post stroke depression: PSD)、機能障害、および認知機能低下の治療において、高密度頭蓋電気鍼刺激と身体鍼治療併用療法(DCEAS+BA)の有効性を評価することを目的とした。【方法】評価者および参加者が盲検化されたこのランダム化比較試験では、当初PSDが認められた脳卒中患者91名を、DCEAS+BA治療群( $n=45$ )または最小の鍼刺激しか受けけない(MAS)対照群( $n=46$ )にランダムに割り付け、週に3回、連続8週間以上の治療を実施した。主要評価項目は、ベースラインから最終評価時までのハミルトンうつ病評価尺度17項目版のスコアの変化とした。副次的評価項目は、うつ病の症状を評価するモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度、機能障害を評価するパーセルインデックス、および認知機能を評価するモントリオール認知評価などとした。【結果】MAS治療群と比較して、DCEAS+BA治療群は、3つの症状領域のスコアが、最終評価時に大幅な減少を示した。ハミルトンうつ病評価尺度17項目版のスコアでベースラインから最終評価時までの減少が少なくとも50%と定義された臨床的奏効率率は、対照群と比較してDCEAS+BA治療群で著しく高い値を示した(40.0%対17.4%,  $P=0.031$ )。有害事象の発生率に群間差はなかった。サブグループ解析により、額のツボに電気刺激を与えたDCEAS+BA治療は、電気刺激なしの治

療よりもバーセルインデックスで測定された障害の軽減がより顕著であることがわかった。【結論】DCEAS+BA 治療は、特に額のツボに電気刺激を与えると、脳卒中患者の PSD、機能障害、および認知機能低下を軽減する。この治療法は脳卒中の神経精神医学の後遺症のための効果的なりハビリテーション療法として有用であると思われる。

### Regular Article

Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia

Y. Yasuda\*, N. Okada, K. Nemoto, M. Fukunaga, H. Yamamori, K. Ohi, D. Koshiyama, N. Kudo, T. Shiino, S. Morita, K. Morita, H. Azechi, M. Fujimoto, K. Miura, Y. Watanabe, K. Kasai and R. Hashimoto

\*1. Life Grow Brilliant Mental Clinic, Medical Corporation Foster, Osaka, 2. Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, 3. Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Osaka, Japan

統合失調症の認知サブグループにおける脳形態学的および機能的特徴

【目的】過去の研究は、統合失調症患者の異なる認知サブグループにより、脳の形態が異なることを報告している。統合失調症のこれらの認知サブグループにおける脳構造と機能的コネクティビティについて検討した。【方法】われわれは、健常コントロール群と、知能の低下によってサブグループに分類した統合失調症患者の認知機能障害群と認知機能保持群における脳構造を比較した。また、皮質下領域と他の脳領域間のコネクティビティー解析は、安静時機能的磁気共鳴画像法を用いて行った。【結果】全脳および全皮質灰白質、右紡錘状回、左下前頭回眼窩部、右三角部、左上側頭回と左島皮質の体積、および両側皮質厚は健常コントロール群と比較して認知機能障害群では減少していた。両方の統合失調症のサブグループは、健常コントロール群と比較して、左側脳室、右被殻および左淡蒼球の体積が増加しており、両側海馬、左中心前回、

右吻側中前頭回、および両上前頭回において体積が減少していた。健常コントロール群と比較して認知機能障害群で、視床と広範囲の脳領域との間の hyperconnectivity が観察され、この hyperconnectivity は認知機能保持群ではあまり明らかではなかった。また、認知機能障害群と認知機能保持群を比較すると、側坐核と上および中前頭回の hyperconnectivity が認められた。【結論】これらの知見より、統合失調症の認知機能が障害された患者群において顕著な構造的および機能的脳異常を示していることから、統合失調症の認知機能によるサブグループが、新しい診断および治療戦略のための、脳病態を解明する有用なバイオタイプである可能性を示唆している。

### Regular Article

Altered ethanolamine plasmalogen and phosphatidylethanolamine levels in blood plasma of patients with bipolar disorder

\*S. Ogawa, K. Hattori, M. Ota, S. Hidese, T. Miyakawa, R. Matsumura, Y. Yokota, I. Ishida, J. Matsuo, S. Yoshida, Y. Yamazaki, D. Goodenowe and H. Kunugi

\*Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

双極性障害患者における血漿中エタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミン濃度の変化

【背景】エタノールアミンを構造中にもつリン脂質は小胞体あるいはミトコンドリアなどにおいて合成され、小胞体ストレスおよびミトコンドリア機能異常は双極性障害との関連が示唆されている。本研究において、われわれは血漿中におけるエタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミンの濃度と双極性障害との関連を検討することを目的とした。【方法】34名の双極性障害患者（DSM-IVによる診断）と、性別と年齢および人種（日本人）をマッチさせた38名の健常対照者との群間において、血漿中のエタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミンの濃度を比較した。また、そ

これらの血漿中エタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミンの値と、各臨床情報との関連についても検討を行った。【結果】双極性障害患者における血漿中エタノールアミンプラズマローゲンの濃度は、健常対照者と比べて有意に低かった ( $P=0.0033$ )。また、サブグループ解析において、双極 I 型障害患者の血漿中エタノールアミンプラズマローゲンの濃度は、健常対照者と比べて有意に低く ( $P=0.0047$ )、さらに双極 I 型障害患者の血漿中ホスファチジルエタノールアミンの濃度は、健常対照者 ( $P=0.016$ ) あるいは双極 II 型障害患者 ( $P=0.010$ ) と比べて有意に低かった。受信者操作特性曲線解析において、血漿中ホスファチジルエタノールアミンの値は双極 I 型および II 型障害の分類について良好な弁別能を

有することが明らかとなった (area under the curve = 0.78 ;  $P=0.0095$ )。血漿中エタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミンの濃度とうつ症状や躁症状の評価スコアとの間に、有意な相関は認められなかった。【結論】血漿中におけるエタノールアミンプラズマローゲンおよびホスファチジルエタノールアミンの濃度は、双極 I 型障害との関連が認められた一方、双極 II 型障害との関連はみられなかった。さらに、血漿中ホスファチジルエタノールアミン濃度は双極 I 型および II 型障害の患者間で異なっていた。本研究の結果からは、双極性障害、とりわけ双極 I 型障害の病態機序におけるエタノールアミンリン脂質の重要性が強く示唆される。

## ■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

Vol. 74, No. 3-4 表紙の作品解説

三橋の絵は黒い。それゆえ彼が描いているのは夜のシーンだと思えるかもしれないが、違う。例えば、住宅の前を走る機関車の見えるこのイメージが描くのは朝の光景だ。それがわかる理由は作品の裏面にある。そこには、作者自身がその情景について、短文の集合体として書いている。そこから、これが昭和 35 (1960) 年の徳島県のとある駅前におけるシーンであることもわかる。

この作品の制作年は不明だが、1960 年、つまり三橋が 17 歳の頃のものではないだろう。この事実が示唆するように、基本的に彼は記憶に基づき描く。その記憶は、彼が実際に見た日常の風景だったり、テレビの映像だったりする。いずれの場合でも彼はその記憶を一本の黒の鉛筆で描く。最初に輪郭を強く描き、その後で、ある部分は薄くある部分は濃く塗っていく。鉛筆なので、特に濃い部分は黒というよりも鈍く輝く鉛色となる。また彼は、手前にあるものも奥にあるものも同じように黒くしていったり、隣りあうもの同士に色のコントラストをつけなかったりする。その結果、この絵の前景、彼の説明によれば田圃の部分がそうであるように、そこにあるはずの区画は、鉛色の闇の中に潜んでしまっていて判然としない。また、田圃が機関車の手前に広がっているというよりは、その下に地層として沈んでいるようにも見える。色や構図としては奥行きを失ったイメージだけれど、平板というわけではない。むしろ、作者の記憶に浸った結果の、独特の深みを孕んでいる。

(保坂健二郎, 東京国立近代美術館)



タイトル：無題

作者：三橋精樹

サイズ：270×379 mm

制作年：不詳

写真：大西暢夫

素材：紙, 鉛筆