



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 74, No. 5

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 74 (5) 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。

Regular Article

Plasma levels of dopamine metabolite correlate with mismatch negativity in patients with schizophrenia

*T. Shiga**, *S. Horikoshi*, *K. Kanno*, *K. Kanno-Nozaki*, *M. Hikita*, *S. Itagaki*, *I. Miura* and *H. Yabe*

*Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

統合失調症患者の血漿ドパミン代謝産物レベルはミスマッチ陰性電位と相関する

【目的】ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) の減衰は、統合失調症との関連が強く、かつ最も再現性の高い所見の1つであり、主にN-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartic acid: NMDA) 受容体システムの機能不全を反映している。ドパミン受容体は短期的にはMMNを調節しないことが知られているが、ドパミン系が長期的にMMNに影響を及ぼすかについては明らかにされていない。【方法】Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) により評価された統合失調症患者18名における血漿中のドパミンおよびセロトニン代謝産物レベルと、

MMNとの関連を調査した。【結果】MMNの振幅と血漿ドパミン代謝産物レベルとの間に、有意な負の相関を認めた。血漿セロトニン代謝産物レベルとMMNには相関を認めなかった。また、PANSS合計得点および陰性尺度得点も、MMNの振幅と負の相関を示した。【結論】統合失調症における治療の際のドパミン受容体の強力な遮断は、長期にわたってMMNを減衰させる可能性も示唆される。

Regular Article

Aberrant limbic brain structures in young individuals at risk for mental illness

*N. Nogovitsyn**, *R. Souza*, *M. Muller*, *A. Srajer*, *P. D. Metzak*, *S. Hassel*, *Z. Ismail*, *A. Protzner*, *S. L. Bray*, *C. Lebel*, *B. J. MacIntosh*, *B. I. Goldstein*, *J. L. Wang*, *S. H. Kennedy*, *J. Addington* and *G. M. MacQueen*

*1. Department of Psychiatry, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, 2. Mathison Centre for Mental Health Research and Education, University of Calgary, Calgary, 3. Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Canada

精神疾患のリスクにおける若年者の脳辺縁系異常構造

【目的】辺縁系の構造変化は重篤な精神疾患の発症前に存在しうるが、脳辺縁系領域の特異的な変化が臨

床症状と対応関係にあるのかどうかは不明である。このギャップに対処するため、精神疾患のさまざまなリスクステージにおける若年者の海馬、扁桃核、視床の領域特異的な容積を比較した。【方法】Canadian Psychiatric Risk and Outcome study (PROCAN) の被験者 182 名 (年齢: 12~25 歳) から MRI スキャンを得た。被験者は 4 群からなり、精神疾患の家族歴に起因するリスクを有する無症状の若年者 (ステージ 0, n=32), 初期症状を有する若年者 (ステージ 1a, n=41), 閾値以下の精神病症状を有する若年者 (ステージ 1b, n=72), 重篤な精神疾患の家族歴がない健常対照者 (n=37) とした。解析では、脳測定結果の群間比較、および神経画像処理と臨床測定結果との有意な関連性の同定を目的とした相関解析を行った。機械学習の技法により、臨床ステージモデルの識別特性について検討した。【結果】辺縁系の領域特異的な容積の減少が、精神疾患のいずれのリスクステージでも認められた。機械学習の分類子から、海馬本体、左扁桃核核群、視床の内側核群/外側核群内での容積低下が同定され、これらの欠陥はリスクステージ間の識別に最も有用な情報であった。【結論】脳辺縁系内の領域特異的な異常な変化は、精神疾患の診断横断的 (transdiagnostic) な臨床ステージを裏づける生物学的エビデンスとして役立つと考えられる。容積の減少による識別パターンは、精神疾患のリスクを有する者を明らかにするとともに、病状悪化の指標となりうる。

Regular Article

Neuroticism, conscientiousness, and *in vivo* Alzheimer pathologies measured by amyloid PET and MRI

M. S. Byun*, J. H. Jung, B. K. Sohn, D. Yi, J. H. Lee, S. Y. Jeon, Y. Lee, G. J. Jung, J.-Y. Lee, Y. K. Kim, S. A. Shin, C.-H. Sohn, K. M. Kang, D. Y. Lee, for the KBASE Research Group

*Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea

神経症的傾向、誠実性、ならびにアミロイド PET および MRI により測定された *in vivo* アルツハイマー病の病理学

【目的】人格特性 (特に神経症的傾向および誠実性) は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) および関連する認知機能低下の危険因子であることが示唆されている。一方、その根底にある人格特性と AD 関連の認知機能障害との病理学的関係ははまだ明らかにされていない。よって、本研究では、認知症でない中年および高齢の成人を対象に神経症的傾向および誠実性と、*in vivo* 脳アミロイド β ($A\beta$) 負荷、AD の特徴 (AD-signature) を示す領域の神経変性、および白質高信号域 (white matter hyperintensity: WMH) との関連について検討した。【方法】認知症でない被験者計 397 名を対象に、包括的な臨床評価および神経心理学的評価、 ^{11}C 標識ピッツバーグ化合物 B 造影 PET、ならびに MRI を実施した。さらに、NEO 5 因子インベントリ (NEO Five-Factor Inventory) を被験者とその情報提供者の両者に実施し、神経症的傾向および誠実性について測定した。【結果】神経症的傾向と誠実性はともに、脳 $A\beta$ 沈着および WMH と関連していなかった。一方、特に情報提供者による報告では、神経症的傾向がより高いことと誠実性がより低いことが、AD の特徴を示す領域の皮質厚減少と有意に関連していた。各人格特性が AD の特徴を示す領域の皮質厚に及ぼす直接的および間接的な影響に関しては、直接的な影響のみが認められたが、 $A\beta$ 沈着または WMH を介した間接的な影響は認められなかった。【結論】本研究の結果から、アミロイド蓄積とは別領域の神経変性が、神経症的傾向および誠実性と AD との関連性の根底にありうることが示唆される。

Regular Article

ATP and repetitive electric stimulation increases leukemia inhibitory factor expression in astrocytes : A potential role for astrocytes in the action mechanism of electroconvulsive therapy

S. Maruyama*, S. Boku, S. Okazaki, H. Kikuyama, Y. Mizoguchi, A. Monji, I. Otsuka, I. Sora, T. Kanazawa, A. Hishimoto and H. Yoneda

*Department of Psychiatry, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan

ATP と反復電気刺激はアストロサイトにおける白血病阻止因子 (LIF) の発現量を増加させる : 電気けいれん療法 (ECT) の作用機序におけるアストロサイトの関与の可能性

【目的】電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) の精神疾患への有効性はよく知られているが、その作用機序はいまだに不明である。われわれは以前、ECT が有効であった患者において転写因子 TCF7 が増加していることを報告した。TCF7 は成体海馬神経細胞新生の調節経路の1つとしてよく知られている Wnt 経路を調節している。また、成体海馬神経細胞新生は精神疾患の病態生理に関与しており、アストロサイトはさまざまな神経成長因子を分泌することにより成体海馬神経細胞新生を調節している。このようなアストロサイト由来の神経成長因子の中で、白血病阻止因子 (leukemia inhibitory factor : LIF) と線維芽細胞増殖因子 2 (fibroblast growth factor 2 : FGF2) が Wnt 経路を活性化することが知られている。さらに、興奮したニューロンから放出されるアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) はアストロサイトを活性化する。したがって、ECT は LIF ないし FGF2 をアストロサイトで増加させるのではないかという仮説をわれわれは考えた。この仮説を確かめるために、今回われわれは、ATP と電気刺激がアストロサイトにおける LIF ないし FGF2 の発現に及ぼす作用について検討を行った。【方法】アストロサイトは新生マウスの前脳より採取され、ATP 投与または電気刺激が行われた。mRNA の発現量は定量逆転写 PCR により評価された。タンパク濃度は ELISA により測定された。【結果】ATP はアストロサイトにおいて

LIF の発現量を増加させたが、FGF2 の発現量を変化させなかった。反復電気刺激は LIF の発現量を増加させたが、単回電気刺激は増加させなかった。P2X2 受容体のノックダウンは ATP による LIF の mRNA の発現量を抑制したが、逆に P2X3 受容体と P2X4 受容体のノックダウンはいずれも LIF の mRNA の発現量を促進した。【結論】アストロサイトにおいて P2X2 受容体は ATP による LIF の発現量増加に関与しており、反復電気刺激は直接的に LIF の発現量を増加させることが示された。したがって、ATP による P2X2 受容体刺激と反復電気刺激によるアストロサイトにおける LIF の発現量増加は、精神疾患への ECT の効果に関与している可能性が示唆された。このような ATP による P2X2 受容体刺激と反復電気刺激による LIF 発現量増加の詳細な分子メカニズムの解明により、精神疾患の新しい治療標的が究明されることが期待される。

Regular Article

Generation and analysis of novel *Reln*-deleted mouse model corresponding to exonic *Reln* deletion in schizophrenia

M. Sawahata*, D. Mori, Y. Arioka, H. Kubo, I. Kushima, K. Kitagawa, A. Sobue, E. Shishido, M. Sekiguchi, A. Kodama, R. Ikeda, B. Aleksic, H. Kimura, K. Ishizuka, T. Nagai, K. Kaibuchi, T. Nabeshima, K. Yamada and N. Ozaki

*Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University, Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

統合失調症患者における *Reln* のエキソン欠失に相当する新規 *Reln* 欠失マウスモデルの開発および解析

【目的】近年、*RELN* に新規のエキソン欠失をもつ日本人の統合失調症患者をゲノムワイドコピー数多型解析により同定した。したがって、本研究では *Reln* 欠失が統合失調症の病態に関与するかどうかを明らかにするため、マウスモデルを作製し、解析を行うことを目的とした。【方法】根底にある分子メカニズムを明らかにするため、CRISPR/Cas9 法によって *RELN* の新規エキソン欠失をもつマウスライン (*Reln*-del) を開発した。その後、マウスモデルの一般的な行動解析

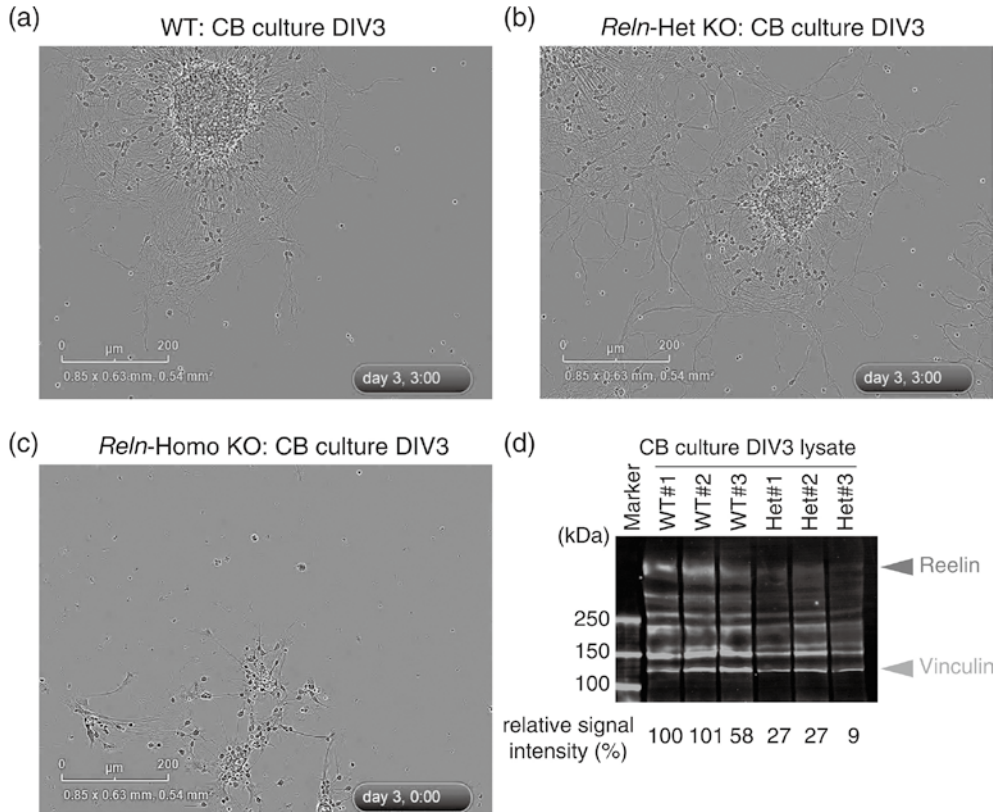


Figure 5 *Reln*-del cerebellar reagggregation culture. (a-c) Time-lapse movies of cerebellar reagggregation cultures during days 0-3. Final point of each movie in cultures from (a) wild-type (WT), (b) heterozygous *Reln*-del, and (c) homozygous *Reln*-del mice. Full movies are in Supplementary Movies S2-S4. (d) Immunoblot analysis of *Reln*-del cerebellar reagggregation cultures at day 3. The immunoblots were probed with antibodies against reelin.

(出典：同論文, p.325)

および組織病理学的実験を行い、小脳顆粒細胞遊走の表現型解析を実施した。【結果】ホモ接合型の *Reln*-del マウスは *reeler* マウスと同様に小脳の萎縮、大脳層構造の形成異常、脳内 reelin のタンパクレベルの消失といった表現型を示した。ヘテロ接合型の *Reln*-del マウスの reelin 発現レベルは野生型の約半分程度であった。逆に小脳の萎縮や形成異常を認めないヘテロ接合型の *Reln*-del マウスは三部屋式社会性行動試験

(three-chamber social interaction test) において、異常な social novelty を示した。 *In vitro* 凝集形成や神経細胞遊走はホモ接合型の *Reln*-del マウスにおいて顕著に変化した。【結論】 *RELN* の新規エクソン欠失をもつわれわれの患者をモデルにした新規 *Reln*-del マウスの今回の結果は統合失調症の reelin に基づいた治療法開発に貢献することが期待される。

■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

Vol. 74, No. 5-6 表紙の作品解説

落書きのようにも見えるが、乱雑さに貫かれているわけではない。意図なり法則性なりがあるかと言えば、それらを確かに感じることはできない。電子顕微鏡でなにかを見たときの写真を思わせるという意味では具象的だが、線の太さがほぼ均一なところは、冷静に描かれた抽象画のようである。線の密度からは、制作時の描き手はエモーショナルであったようにも思えるが抑制感も感じられる、実にふしぎな絵である。

岡崎は2013年以来、このタイプの作品を描き続けている。描く際には、椅子ではなく床に座る。ペンを手にとると、迷いなくその手を置く場所と進む方向を決める。彼女自身によれば、頭の中に最初からイメージはあるらしい。線を描くスピードは、線の細さから想像されるスピードよりもずっと遅く、またほとんど変わらない。その線がほとんど均一の幅を持っているのは、それゆえだろう。また彼女は、両手を使う（同時にではなくて、使う手を時々変える）。そして紙を自在にまわしながら描いていく。

興味深いのは、頭の中にあるイメージが動因（drive）になっているにもかかわらず、できあがったイメージが再現的（representative）には見えないことである。なぜそうなるかはよくわからない。わかるのはただ、そうやって生まれた単なるボールペンの線の集積が、見る者には、生命性を感じ取れる場だと映ることである。それにはきつと、カオスや創発性（emergency）といった状態が寄与している。

（保坂健二郎，東京国立近代美術館）



タイトル：誰でもない誰か

英語タイトル：Someone not anyone

作者：岡崎莉望

制作年：2015年

素材：ボールペン，紙

サイズ：788×545 mm