

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 77 (3) は, Regular Article が 5 本掲載されている。PCN 編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する。

Regular Article

High consumption of whole grain foods decreases the risk of dementia and Alzheimer's disease : Framingham Offspring Cohort

K. Wang*, W. Tang, X. Hao and H. Liu

*1. Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA, 2. Cognitive Outcomes of Geriatric Surgery (COGS) Research Center, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA, 3. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

全粒粉食品の高摂取は認知症およびアルツハイマー病のリスクを低下させる : Framingham Offspring コホート

【目的】全粒粉 (whole grain : WG) 食品の総摂取量および各 WG 食品別の摂取量とすべての原因による認知症を含む認知症全体およびアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 型認知症への罹患リスクとの縦断的関連を検討すること。【方法】本試験は Framingham Offspring コホートからの被験者 2,958 名 (ベースライン時の平均年齢 61 ± 9 歳) を対象とした。標準化インタビュー、医師による診察、臨床検査に関するデータを約 4 年ごとに収集し、5 サイクル目に食物摂取頻度調査 (Food Frequency Questionnaire : FFQ) を行った。比例ハザードモデルお

よび 3 次スプライン回帰により、WG 食品と認知症全体および AD 型認知症との関連を検討した。【結果】平均して 12.6 年以上の観察期間に 322 名の認知症が認められ、このうち 247 名は AD 型認知症であった。多変量および食事因子で調整したところ、WG 食品の総摂取量が最も高いカテゴリーに属する者では、最も低いカテゴリーに属する者より認知症全体 (ハザード比 (hazard ratio : HR) 0.66, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) : 0.51~0.81) および AD 型認知症 (HR 0.60, 95% CI : 0.46~0.78) の発症リスクが低かった。この結果は、年齢、性別、教育、BMI および喫煙状況で階層化したさまざまなサブグループでも同等であり、有意な相互作用はみられなかった。さらに、このような逆相関は、ポップコーンを除くほとんどの個別の WG 食品についてもみられた。総 WG 摂取量と認知症全体および AD 型認知症との間に非線形の用量反応関係が認められ、認知症全体は 1 日あたり 1 回の食事で摂る標準的な分量以上、AD 型認知症は 2 回の食事で摂る標準的な分量以上で低下率はやや横ばいとなった。【結論】WG の総摂取量およびいくつかの一般的に摂られる品種の WG 食品の摂取量が高いことは、認知症全体および AD 型認知症の発症リスクが低いことに強く関連した。

YY1 (Yin-Yang 1), a transcription factor regulating systemic inflammation, is involved in cognitive impairment of depression
*J. Lu**, *K. Jin*, *J. Jiao*, *R. Liu*, *T. Mou*, *B. Chen*, *Z. Zhang*, *C. Jiang*, *H. Zhao*, *Z. Wang*, *R. Zhou* and *M. Huang*

*1. Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China, 2. The Key Laboratory of Mental Disorder Management in Zhejiang Province, Hangzhou, China

全身性炎症を調節する転写因子YY1 (Yin-Yang 1) はうつ病の認知機能障害に関与する

【目的】臨床試験および前臨床試験により、末梢神経および脳の免疫系の変化がうつ病の病態生理に関連し、さらに脳の局所グルコース代謝の変化を誘発することが示唆されている。本稿では、中枢神経および末梢神経の炎症に密接に関係する転写因子 Yin-Yang 1 (YY1) を特定した。【方法】大うつ病 (major depressive disorder: MDD) 患者からボルチオキセチンの投与前および投与後の YY1, インターロイキン (interleukin: IL)-6 および IL-1 β の血漿中レベルを収集し、臨床スコアと認知スコアとの相関を検討した。予測できない慢性軽度ストレスを負荷したラットに対し、ボルチオキセチンで治療した。マイクロ陽電子放出断層撮影装置 (マイクロ PET) を用いてグルコース代謝および mRNA を分析し、関連する脳領域における YY1 核因子 κ B (NF- κ B)-IL-1 β 炎症経路のタンパクレベルを測定した。【結果】MDD 患者では血漿中の YY1 および IL-1 β レベルが有意に増加し、ボルチオキセチンによる治療後に減少した。一方、MDD 患者の認知機能は血漿中 YY1 レベルと負の相関を示し、血漿中 IL-1 β レベルと正の相関を示した。対照群と比較したマイクロ PET 分析により、予測できない慢性軽度ストレスモデルラットでは海馬、嗅内皮質、扁桃体、線条体、内側前頭前皮質でのグルコース代謝が減少し、治療後に回復することが認められた。YY1-NF- κ B-IL-1 β 炎症経路中の関連分子の mRNA およびタンパクレベルは海馬で減少し、ボルチオキセチン投与により回復した。【結論】本試験から、YY1-NF- κ B-IL-1 β 炎症経路はうつ病において気分の変調と認知機能障害のいずれにも重要な役割を果たし、情動制御および認知におけるグルコース代謝の変化に関連する可能性が示唆された。これらの所見は、うつ病の炎症機序についての新たなエビデンスを提供するものである。

Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study

*M. Fusaroli**, *V. Giunchi*, *V. Battini*, *M. Gringeri*, *R. Rimondini*, *M. Menchetti*, *S. Radice*, *M. Pozzi*, *M. Nobile*, *E. Clementi*, *F. D. Ponti*, *C. Carnovale*, *E. Raschi* and *E. Poluzzi*

*Pharmacology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italy

薬物が誘発する衝動制御障害の発症機序の探究：医薬品安全性監視に関する薬力学研究

【序論】衝動制御障害 (病的賭博, 性欲亢進など) は薬物の副作用として発症する場合がある。病態仮説としては主に D₃受容体アゴニスト作用に焦点が当てられており、異なる薬理学的機序を有する代替薬への変更が管理戦略として一般的である。それでもなお、治療に失敗することが多く、病態生理学的知見が必要とされている。【目的】本研究は病的衝動性に寄与しうる標的を特定することを目的とした。【方法】ドパミンアゴニストおよび抗精神病薬について、2004年1月から2021年12月までの米国食品医薬品局有害事象自発報告システム (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) のデータを用いて医薬品安全性監視に関する薬力学研究を実施した。ベイズ型情報コンポーネントにより不均衡報告を推定した。公的なオンラインデータベース (IUPHAR, ChEMBL, PDSP, DrugBank) を用いて、薬物の受容体占有率を算出した。衝動性に寄与しうる標的を特定するため、ドパミンアゴニストおよび抗精神病薬の範囲内で情報コンポーネントと占有率を内挿する単回帰モデルを適合させた。結果の堅牢性を確認するため、感度分析を行った。【結果】衝動性を報告した 19,887 件中、抗精神病薬の記録は 5,898 件、ドパミンアゴニストは 3,100 件であった。より堅牢なシグナルとして、抗精神病薬についてはアリピプラゾール (N=3,091, 情報コンポーネントの中央値 (95%信頼区間)=4.51 (4.45~4.55)) およびブレクスピプラゾール (229, 4.00 (3.78~4.16)) が関与し、ドパミンアゴニストについてはペルゴリド (105, 5.82 (5.50~6.06)) およびブラミペキソール (2,009, 5.43 (5.36~5.48)) が関与した。薬物占有率と衝動性の報告との間の堅牢で有意な正の相関は、ドパミンアゴニスト内では D₃受容体について (ベータ=1.52, P値=0.047)、抗精神病薬内では 5-HT_{1a}受容体について (1.92, 0.029) 認められた。【結論】本研究の結果から、ドパミン受容体アゴニストにおいて衝動性を誘発する D₃受容体のアゴニスト作用の役割が裏

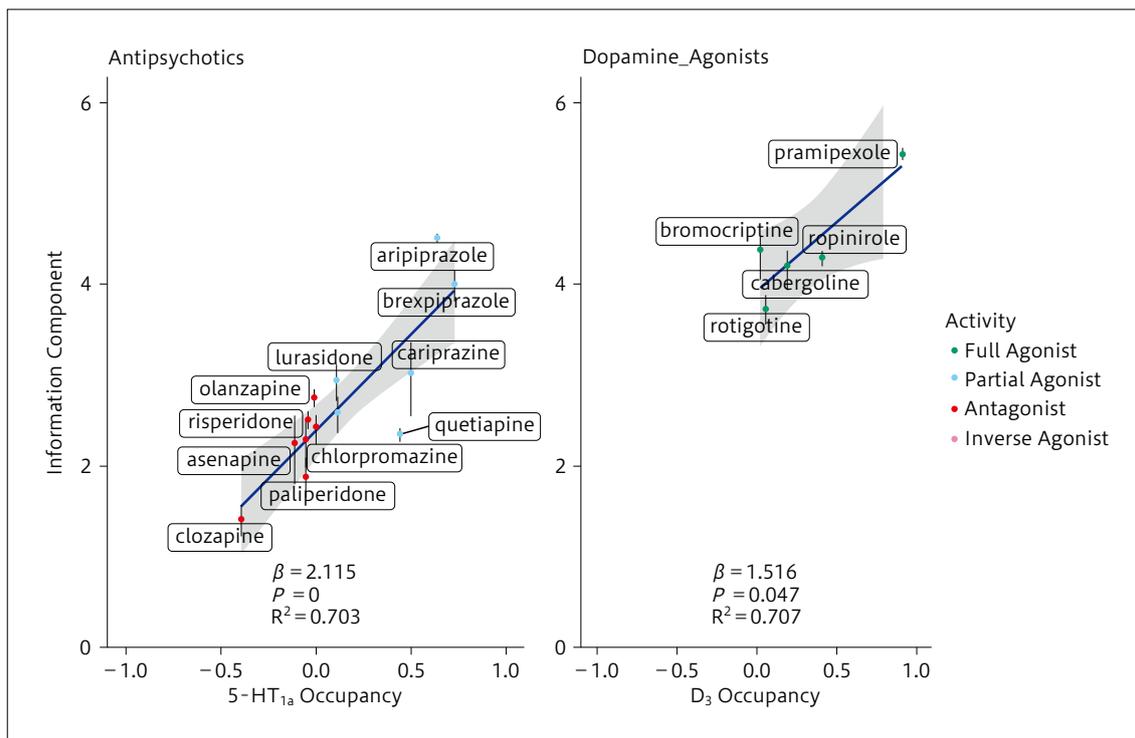


Figure 1 Association between activity on D₃ and 5-HT_{1a} and reporting of impulse control disorders. Sensitivity analysis b, considering different activities. Linear models were built separately for antipsychotics (left) and dopamine agonists (right). Drugs were color-coded to show their activity. IC (Information Component) 95% CI was shown for each drug.

(出典：同論文, p.163)

づけられ、抗精神病薬では5-HT_{1a}受容体のアゴニスト作用が関与する可能性が特定された。これらの受容体を研究することは、薬物が誘発する衝動性の管理の改善につながると考えられる。

Regular Article

Transcutaneous electrical cranial-auricular acupoint stimulation versus escitalopram for mild-to-moderate depression : An assessor-blinded, randomized, non-inferiority trial

Z-J. Zhang*, S-Y. Zhang, X-J. Yang, Z-S. Qin, F-Q. Xu, G-X. Jin, X-B. Hou, Y. Liu, J-F. Cai, H-B. Xiao, Y. K. Wong, Y. Zheng, L. Shi, J-N. Zhang, Y-Y. Zhao, X. Xiao, L-L. Zhang, Y. Jiao, Y. Wang, J-K. He, G-B. Chen and P-J. Rong

*1. Department of Chinese Medicine, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital (HKU-SZH), Shenzhen, China, 2. School of Chinese Medicine, LKS Faculty of Medicine, the University of Hong Kong, Hong Kong, China

軽度～中等度うつ病に対する経皮的頭蓋・耳介電気ツボ刺激とエスシタロプラムとの比較：評価者盲検，無作為化，非劣性試験

【目的】経皮的頭蓋・耳介電気ツボ刺激 (transcutaneous electrical cranial-auricular acupoint stimulation : TECAS) は新規の非侵襲的療法であり，三叉神経および耳介迷走神経の支配下にあるツボを刺激する。軽度～中等度大うつ病に対するTECASとエスシタロプラムの有効性の比較を目的として，評価者盲検，無作為化，非劣性試験を設計した。【方法】参加者468名が自宅にて1日2回のTECASセッション (n=233) またはエスシタロプラム10～13 mg/日の投与 (n=235) を8週間受け，4週間の追跡観察を行った。主要評価項目は臨床的な反応とし，モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale : MADRS) のスコアがベースラインに対し50%以上低下した場合と定義した。副次評価項目には寛解率，うつ病の重症度の変化，不安，睡眠，生活の質が含まれた。【結果】治療企図 (intention to treat : ITT) 解析においてTECASに対する反応率は66.4%，エスシタロプラムに対しては63.2%，その差は3.2% [95%信頼区間 (confidence interval : CI) : 5.9～12.9%] であり，プロトコル遵守集

団 (per-protocol) 解析では 68.5% 対 66.2% で、その差は 2.3% (95% CI : 6.9~11.4%) であった。この差の 95% CI の下限は、事前に規定された 10% の非劣性マージンの範囲内であった (非劣性について $P \leq 0.004$)。ほとんどの副次評価項目について 2 群間で差は認められなかった。心的外傷を経験し、TECAS による治療を受けた参加者は、心的外傷のない参加者よりも反応率が顕著に高かった (81.3% 対 62.1%, $P = 0.013$)。TECAS はエシタロプラムと比較し有害事象の誘発が非常に少なかった。【結論】TECAS はうつ病および関連する症状の改善に対しエシタロプラムと同等であり、受容性が高く、より良好な安全性プロファイルを示し、特に心的外傷に関連したうつ病の軽減に有効であった。軽度~中等度うつ病に対する有効なポータル療法になると考えられる。

Regular Article

Nicotine addiction and overweight affect intrinsic neural activity and neurotransmitter activity : A fMRI study of interaction effects

X. Gao*, M. Zhang, Z. Yang, X. Niu, B. Zhou, J. Chen, W. Wang, Y. Wei, S. Han, J. Cheng and Y. Zhang

*1. Department of Magnetic Resonance Imaging, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China, 2. Key Laboratory for Functional Magnetic Resonance Imaging and Molecular imaging of Henan Province, Henan, China, 3. Engineering Technology Research Center for detection and application of brain function of Henan Province, Henan, China, 4. Engineering Research Center of Medical Imaging Intelligent Diagnosis and Treatment of Henan Province, Henan, China, 5. Key Laboratory of Magnetic Resonance and Brain Function of Henan Province, Henan, China, 6. Key Laboratory of Brain Function and Cognitive Magnetic Resonance Imaging of Zhengzhou, Zhengzhou, China, 7. Key Laboratory of Imaging Intelli-

gence Research medicine of Henan Province, Henan, China, 8. Engineering Research Center of Brain Function Development and Application of Henan Province, Henan, China

ニコチン依存および肥満は内因性神経活動および神経伝達物質活性に影響する : 相互作用に関する fMRI 研究

【背景】ニコチン依存と肥満はしばしば共存するが、この併存症の神経学的機序については依然として解明が必要である。本研究では、内因性神経活動および神経伝達物質活性に対するニコチン依存および肥満の影響を探究する。【方法】本研究には肥満者 54 名および年齢、性別、利き手をマッチングした標準体重者 54 名を組み入れ、ニコチン中毒の有無に基づき、さらに 4 つの群に分けた。二元配置デザインを用い、安静時機能的磁気共鳴画像法 (resting-state functional magnetic resonance imaging : rs-fMRI) による 4 群の内因性神経活動 (fALFF (fractional amplitude of low-frequency fluctuation) 法により算出) を比較した。さらに、fALFF 値と PET および SPECT によるマップ間の相関関係により、ニコチン依存および肥満の原因となる特定の神経伝達系の変化を検討した。【結果】ニコチン依存および肥満は単独で内因性神経活動に影響する。これらは共存することにより、相互作用的な脳領域 (左島および右楔前部) で拮抗作用を示した。異なる画像法間の相関により、相互作用的な脳領域における内因性神経活動の変化がノルアドレナリン系 (noradrenaline system : NAT) に関係することが示された。【結論】相互作用の存在により、ニコチンは肥満者の相互作用的な脳領域の自発的活動の変化を部分的に修復した。よって、1 つの因子のみを検討する場合、他の因子を制御変数として用いるべきである。また、本研究はニコチン依存の肥満者のノルアドレナリン系と内因性神経活動を関連づけるものである。本研究は、神経画像および分子的観点から、併存症と肥満との相互作用を評価することにより、これらの併存症の治療に関するアイデアを提供する。

吉原は円形にこだわりをもっている。左の作品の中心には非常ベルが、右の作品には顔が描かれた太陽が見える。いずれも彼の作品に頻出するモチーフで、ほかにも日本の国旗がしばしば描かれる（その中心には赤い円形がある）。円の完全性を求めてだろう、吉原は、茶碗や缶を型にしての形を描くこともあった。

また彼は、ほとんどの作品に自らの名前を描き込む。漢字で2文字となるその名前は、絵によって、文字間の距離が異なっているから、吉原にとって自分の名前は、少なくとも自分の作品のなかでは、単なるサインではなくて、造形要素の一部として描き入れられているのであろうことが想像できる。

非常ベルにしても太陽にしても、正面性が強く、また、陰影はほとんど施されていない。だから、彼の絵はとても平面的である。でも、平板というわけではなく、そこには複雑な動勢が感じられる。左の作品では、まず、画面下部はグリッド状に、画面中央部はモザイク状に分割されたうえで、色が塗られている。その際、例えば同じ緑色でも、場所によって筆触の向きが異なる。また右の作品はもっと巧みで、青一色に見えるところでも、いろんな方向の筆触がある（しかも、よく見れば、青の色も左3分の1の部分は、少し濃くなっている）。どことなく、20世紀初頭の未来派を思わせなくもない画面構成だ。なお、彼は、余白を大きくとることもあり、そのバランス感覚は、実に非凡である。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

作者：吉原長次郎
(YOSHIHARA Chojiro)
素材：鉛筆・色鉛筆
写真提供：
社会福祉法人北光福祉会
向陽園



タイトル：ベル

制作年：2010年

サイズ：54 cm(H) × 38 cm(W)

タイトル：不明

制作年：2007年

サイズ：36 cm(H) × 26 cm(W)