

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 77 (4) 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

Identification of proline, 1-pyrroline-5-carboxylate and glutamic acid as biomarkers of depression reflecting brain metabolism using carboxylomics, a new metabolomics method

X. Bian\*, N. Zhou, Y. Zhao, Y. Fang, N. Li, X. Zhang, X. Wang, Y. Li, J-L. Wu and T. Zhou

\*State Key Laboratory for Quality Research of Chinese Medicine, School of Pharmacy, Macau University of Science and Technology, Macao, China

新規のメタボロミクス法である carboxylomics 法を用いたうつ病のバイオマーカーとして脳代謝を反映するプロリン, 1-ピロリン-5-カルボキシ酸およびグルタミン酸の同定

【目的】うつ病は代謝障害を伴う精神疾患である。うつ病は広く研究されているものの、その代謝についてはまだ解明されていない。本研究ではうつ病を診断するための基本的機序を明らかにすることを目的とした。【方法】さまざまな病院から、研究のために血清サンプルを提供する被験者として患者65名および健常対照65名の130名（トレーニングコホートおよびバリデーションコホート）を募集した。異なる代謝物を徹底して検出するため、SPCSDCarboxyl法（Sensitive Profiling for ChemoSelective Derivatization Carboxylomics）を用いた。次に、うつ病モデルラット（chronic unpredictable mild stress：CUMS群）から採取した血清、脳脊髄液（cerebrospinal fluid：

CSF）、海馬を用いて結果を確認した。さらに、酵素とバイオマーカーの共起、ならびに組み合わせマーカーパネルおよび血清とCSFまたは海馬間のバイオマーカーの相関関係を解明した。【結果】患者の血清から208の代謝物を同定した。プロリン、1-ピロリン-5-カルボキシ酸（1-pyrroline-5-carboxylate：P5C）およびグルタミン酸は患者と健常対照の識別が可能であり、バイオマーカーとなる可能性が確認された。CUMSラットを用いたバリデーションでは、プロリンおよびP5Cはエンリッチされたが、グルタミン酸はCUMS群で喪失した。酵素とバイオマーカーの共起分析では、これらがうつ病の診断に使用可能であることが示唆された。さらに、組み合わせマーカーパネルおよび血清とCSF間、または血清と海馬間のバイオマーカーの相関分析により、血清が生理学的機序を直接反映し、脳サンプルに代わってうつ病を診断する代替法になりうるということが明らかとなった。【結論】これらの総合的方法はバイオマーカーの同定を容易にし、うつ病の基本的機序を明らかにするのに役立つと考えられる。

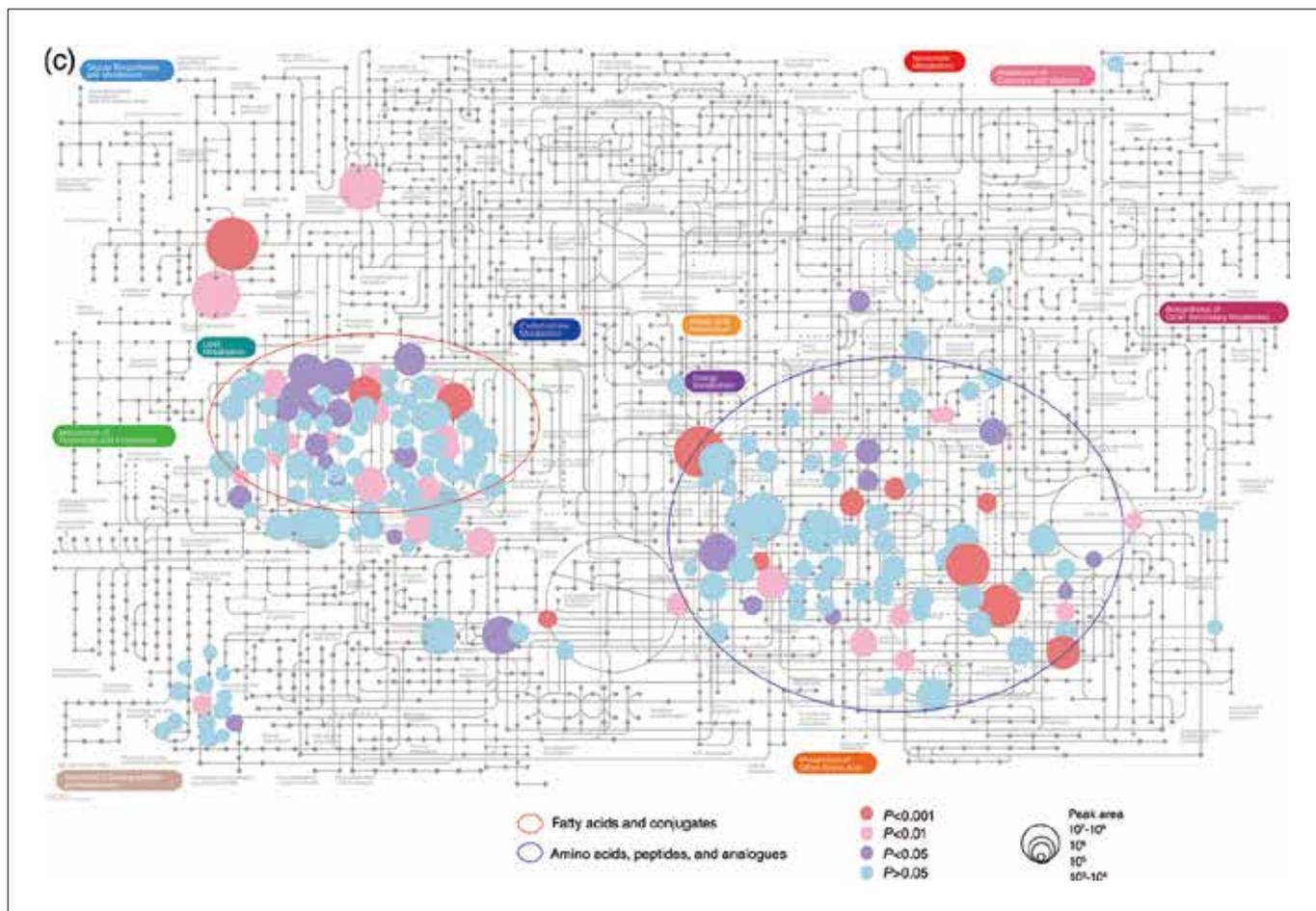


Figure 2 (c) iPath analysis. iPath 3.0 is a tool (<https://pathways.embl.de/>) for metabolic network pathways. (出典：同論文, p.199)

## Regular Article

Circadian rest-activity rhythm and longitudinal brain changes underlying late-life cognitive decline

S. Y. Jeon\*, M. S. Byun, D. Yi, G. Jung, J-Y. Lee, Y. K. Kim, C-H. Sohn, K. M. Kang, Y. J. Lee, D. Y. Lee and for the KBASE Research Groupa

\*1. Department of Psychiatry, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Republic of Korea, 2. Department of Psychiatry, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Republic of Korea

高齢者の認知機能低下の根底にある概日休止-活動リズムと脳の経時的変化

【目的】概日休止-活動リズム (rest-activity rhythm : RAR) の変化と高齢者の認知機能低下との関係の神経生物学的素地は

よくわかっていない。本研究では、客観的に測定された概日 RAR と、*in vivo* でのアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の病態および脳血管損傷との経時的な関係について、認知症がない高齢者を対象として調べた。【方法】今回の研究は、KBASE (Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer's Disease, アルツハイマー病の早期診断と予測を目的とした韓国脳老化研究) コホートに参加した認知症ではない参加者 129 名を対象とした。全参加者は、ベースライン時に活動量測定検査を受け、ベースライン時と 2 年フォローアップ評価時に  $^{11}\text{C}$  ピッツバーグ化合物 B 陽電子放出断層撮影法 (positron emission tomography : PET),  $^{18}\text{F}$  フルオロデオキシグルコース-PET, 磁気共鳴画像法, およびミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination : MMSE) を 2 回続けて受けた。総アミロイド  $\beta$  貯留, AD に特徴的な脳領域グルコース代謝 (AD-signature region cerebral glucose metabolism : AD-CM), および白質病変容積を含む神経イメージング尺度の年換算変化量と概日 RAR との関連を検討した。【結果】

ベースライン時の頂点位相の遅延は、2年間のAD-CMの年換算低下が大きいことと有意に関連していたが、他の神経イメージング尺度のそれとは関連していなかった。対照的に、ベースライン時の他の概日RARパラメーターは、どの神経イメージング尺度の年換算変化とも関連がなかった。AD-CMの年換算減少は、MMSEスコアの年間変化とも有意な正の関連があった。さらに、媒介分析により、ベースライン時の頂点位相の遅延がMMSEスコアのより速い低下に及ぼす影響は、AD-CMのより大きな低下によって媒介されることを示した。【結論】この結果は、晩年の頂点位相の遅延が、近い将来の認知機能低下の素地となるADシグネチャー脳領域の代謝低下の原因となる、またはそれを予測する可能性があることを示すものである。

## Regular Article

Which is more stable and specific : DSM-5 internet gaming disorder or ICD-11 gaming disorder? A longitudinal study

Y. N. Hong\*, H. Hwang, V. Starcevic, T. Y. Choi, T. H. Kim and D. H. Han

\*Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Republic of Korea

DSM-5のインターネットゲーム障害とICD-11のゲーム障害とではどちらがより安定的で特異的か？：縦断研究

【目的】インターネットゲーム障害 (Internet gaming disorder : IGD) およびゲーム障害 (gaming disorder : GD) は他の精神障害を合併する割合の高いことが懸念されている。IGDまたはGDと診断されている、または診断されていない臨床および非臨床サンプル由来のゲーマーを追跡調査し、1年間の診断変化の調査、診断安定性の比較、およびIGDとGDが同じ期間に他の精神障害を併発するパターンの検討を行った。【方法】Problematic gaming患者120名と一般集団のゲーマー159名を含む279名の参加者のベースラインデータおよび1年間のフォローアップデータを解析した。人口統計、ゲーム習慣、および自己報告による心理状態に関する情報を収集した。加えて、ゲーム障害診断面接 (Gaming Diagnostic Interview) と精神疾患簡易構造化面接法 (Mini-International Neuropsychiatric Interview) を使用して構造化面接を実施した。【結果】1年間のIGD/GD診断の変化に有意差はなかったものの、参加者の34.7%でIGD診断が変更され、一方でGD症例数は60.4%に増加した。IGDおよびGDに対する併存症の固定効果を評価したところ、注意欠如・多動症がIGD (75.23 ; 95%信頼区間 (confidence interval : CI) 10.67~530.61) およびGD (117.02×

10<sup>6</sup> ; 95% CI 2.23×10<sup>6</sup>~6132.64×10<sup>6</sup>) のどちらについてもオッズ比が最も高かった。【結論】以上の結果は、GDの診断はIGDの診断よりも変化しやすい可能性があることを明らかにしている。GDのほうが併存する精神障害の影響を受けやすいこともわかった。

## Regular Article

A circuit-based approach to modulate hypersexuality in Parkinson's disease

D. Mata-Marín\*, J. Á. Pineda-Pardo, M. Michiels, C. Pagge, C. Ammann, R. Martínez-Fernández, J. A. Molina, L. Vela-Desojo, F. Alonso-Frech and I. Obeso

\*1. Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal (HM CINAC), Hospital Universitario HM Puerta del Sur. HM Hospitales, Madrid, Spain, 2. Network Center for Biomedical Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Instituto Carlos III, Madrid, Spain, 3. PhD program in Neuroscience, Autonomia University of Madrid, Madrid, Spain

回路ベースのアプローチによるパーキンソン病の性欲過剰の調節

【目的】衝動制御障害は、ドパミン補充療法下でパーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) によくみられる神経精神合併症である。先行研究では、報酬に対する欲求増大と認知制御障害との間のバランスについて、衝動制御障害では前者に偏っていると仮説を立てて検討した。われわれは、性的欲求が応答阻害および反復経頭蓋刺激を使用した機能回復に対するツールに及ぼす影響の背後にある行動および神経パターンを測定することによって、性欲過剰の原因が主に衝動性障害に起因するとした仮説を証明する。【方法】性的きっかけが阻害に及ぼす影響について、ドパミン作動薬のオン期およびオフ期に新規性的ストップシグナル課題を用いて測定した。課題に関連した機能および解剖学的結合モデルを、性欲過剰PD患者16名、非性欲過剰PD患者17名、および健常な対照被験者17名で推定した。加えて、応答阻害の改善を目的として間歇性シータバースト刺激を使用した興奮性ニューロモジュレーション (シャム対照) を、別の性欲過剰PD患者20名の前補足運動野に適用した。【結果】性欲過剰患者は、非性欲過剰患者に比べて投薬時に尾状核、前補足運動野、腹側被蓋野、および前帯状皮質が活性化された。性欲過剰患者では、非性欲過剰患者に比べて前補足運動野と尾状核との間の接続性低下がみられ (投薬時)、解剖学的接続は代償の亢進がみられた。さらに、前補足運動野に対する刺激により、性的きっかけが与えられたときの性欲過剰PD患者の応答

阻害が改善した。【結論】よって本研究からは、投薬 PD 患者の制御されていない性的反応は、前頭帯状経路および中脳辺縁経路の活動性低下と関係があることが同定された。

## Regular Article

Bilateral theta-burst stimulation on emotional processing in major depressive disorder : A functional neuroimaging study from a randomized, double-blind, sham-controlled trial

*P-H. Chou\**, *C-H. Tu*, *C-M. Chen*, *M-K. Lu*, *C-H. Tsai*, *W-T. Hsieh*, *H-C. Lai*, *S. K. Satyanarayanan* and *K-P. Su*

\*Department of Psychiatry, China Medical University Hsinchu Hospital, China Medical University, Hsinchu, Taiwan

大うつ病性障害における情動処理に対する両側シータバースト刺激：無作為化二重盲検シャム対照試験からの脳機能イメージング研究

【目的】両側シータバースト刺激（biTBS：左背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex：DLPFC）に対する間欠的 TBS と右 DLPFC に対する持続的 TBS）は、大うつ病性障害（major depressive disorder：MDD）患者の症状改善に有効であ

ることが示されている。しかし、その脳メカニズムは依然として明らかにされていない。著者らは、biTBS 単独による抗うつ療法の有効性と、MDD において情動処理時に機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging：fMRI）によって測定された脳反応に対する biTBS の影響を調べることを目的とした。【方法】著者らは、通常エピソードに対する少なくとも 1 種類の適切な抗うつ薬治療に不応だった MDD 患者の二重盲検無作為化シャム対照試験を実施した。募集された患者を、10 回の biTBS 単独療法またはシャム刺激に無作為に割り付けた。感情認知課題実施時の fMRI スキャンを、ベースライン時および 10 回の治療後に取得した。抑うつ症状については、ベースライン時と第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 16 週、第 20 週、および第 24 週時に 21 項目ハミルトンうつ病評価尺度を用いて評価した。【結果】biTBS 群（n=17）は、シャム群（n=11）と比べて第 8 週のうつ病スコアの有意な減少を示し（70% 対 40%、 $P=0.02$ ）、有意差は 24 週間のフォローアップ期間中も持続した。治療コースが完了した第 4 週時、biTBS 群の患者は負の情動刺激時に左上前頭回および中前頭回の脳活動増加を示したが、シャム群の患者は示さなかった。【結論】著者らの研究結果は、biTBS 療法による MDD 患者の臨床症状改善に対する神経メカニズムに関する初めてのエビデンスを提供するものである。