

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 77 (6) は, PCN Frontier Review が 1 本, Review Article が 1 本, Regular Article が 4 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

Shedding light on latent pathogenesis and pathophysiology of mental disorders : The potential of iPS cell technology

Y. Arioka*, H. Okumura, H. Sakaguchi and N. Ozaki

*1. Pathophysiology of Mental Disorders, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, 2. Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

精神疾患の潜在的な病因・病態に光をあてる：iPS 細胞技術の可能性

精神疾患は, 患者の QOL に深刻な影響を与えると同時に甚大な社会的損失を引き起こすことから世界的に重大な医療問題の 1 つである。しかし, 精神症状を示している患者脳を細胞内外・分子レベルで直接的に解析することは困難であり, そのため精神疾患の病因や病態解明の難易度は高い。近年, 人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPSC) 技術が精神疾患病態解明研究の新たなツールとして利用されるようになってきた。iPSC を用いたアプローチは, ヒトゲノムや死後脳, 脳画像, モデル動物の解析といった従来の研究手法の限界に対応できると考えられる。特に, ゲノム情報と iPSC 技術の組み合わせは, 現在までに重要な新規知見を生み出している。本総説は,

精神疾患分野における iPSC 技術の歴史や現在の動向, 可能性, そして今後について論じることを目的とした。iPSC 技術にはいまだ限界があるものの, 他のアプローチと組み合わせて使用することで, 精神疾患病態解明研究を促進しうる。

Review Article

Neural responses to emotional stimuli across the dissociative spectrum : Common and specific mechanisms

M. Cavicchioli*, A. Ogliari, C. Maffei, C. Mucci, G. Northoff and A. Scalabrini

*Department of Psychology, University “Vita-Salute San Raffaele”, Milan, Italy

解離性スペクトラムにおける感情刺激に対する神経応答：共通メカニズムおよび固有メカニズム

【目的】本研究は, 解離に関する既存の神経生物学的モデルから離れ, 解離性スペクトラム (dissociative spectrum : DS) とみなされる人の感情刺激に対する神経応答について定量的メタアナリシス・レビューを実施することを目的とする。よって, 本研究は境界性パーソナリティ障害, 転換性または身体表現性障害, 心的外傷後ストレス障害, 対人外傷体験の反復に関連する心的外傷後ストレス障害, および解離性障害のすべてに共通する脳メカニズム, およびそれぞれに固有の脳メカニズムを探索した。【方法】メタアナリシスには, DS に含まれる人を対象として機能的磁気共鳴画像の取得中に感情刺激を与えた研究を組み入れた。メタアナリシスは次の 2 つの手順, (i) 関心領域ベースのアプローチのためのベイジアン・ネットワーク・メタアナリシス, および (ii) ロバストなボクセルベースのアプローチ

ローチにより実施した。【結果】合計 1,384 名 (DS 患者 = 741 名) を対象とする 44 件の独立した研究を分析に含めた。ネットワーク・メタアナリシスは、DS とみなされる各病態について感情制御に関与する拡張脳ネットワークを考慮した固有の神経活動のパターンを示した。ボクセルベースのメタアナリシスでは、DS に共通する神経学的シグネチャーとして、背側前帯状皮質の活動の増加が明らかにされた。【結論】DS に共通する神経の特徴は、感情誘発刺激が個人の精神的および身体的完全性に対して脅威および/または有害であるという潜在的評価、ならびに生理的情動反応に関連する、苦痛となる主観的体験を反映する。DS における固有の脳反応から、潜在的な回避反応や感情状態を過剰に制御しようとする試みなど、感情刺激に対処するためのさまざまなメカニズムへの関与、ならびに心・身の感情機能を統合するプロセスの混乱が示唆された。

Regular Article

Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community : the Hisayama Study
*T. Nakazawa**, *T. Ohara*, *N. Hirabayashi*, *Y. Furuta*, *J. Hata*, *M. Shibata*, *T. Honda*, *T. Kitazono*, *T. Nakao* and *T. Ninomiya*

*1. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, 2. Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

地域高齢住民における白質病変および脳萎縮と認知症発症の関連 : 久山町研究

【目的】一般高齢住民を対象に、白質病変容積 (white matter lesions volume : WMLV) レベルと認知症発症リスクとの関連および、WMLV と全脳萎縮または認知症関連灰白質萎縮の複合的指標と認知症発症リスクとの関連について検討した。【方法】脳磁気共鳴画像を撮像した 65 歳以上の認知症のない 1,158 名の日本人地域高齢住民を 5.0 年間追跡した。WMLV は Lesion Segmentation Toolbox を用いて計測した。全脳容積 (total brain volume : TBV) および部位別の灰白質容積は voxel-based morphometry 法を用いて計測した。頭蓋内容積に対する WMLV の比 (WMLV/ICV) を算出し、認知症の発症リスクとの関連は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。頭蓋内容積に対する TBV の比 (TBV/ICV) で定義した TBV の萎縮と、われわれの既報に基づく認知症関連領域の脳萎縮を算出した。認知症発症リスクと WMLV/ICV および全脳萎縮または萎縮領域数との複合的指標との関連も検討した。【結果】追跡期間中に

113 名が認知症を発症した。認知症発症リスクは WMLV/ICV レベルの上昇とともに有意に上昇した。また、認知症発症リスクは WMLV/ICV レベルが高く、TBV/ICV レベルが低下している者と WMLV/ICV レベルが高く認知症関連脳領域の萎縮数が増加している者で相加的に上昇した。【結論】認知症発症リスクは WMLV/ICV レベルの上昇に伴い有意に上昇した。認知症発症リスクの相加的な上昇は WMLV/ICV レベルが高いうえ、TBV/ICV レベルが低下または認知症関連脳領域の萎縮数が増加している者で認められ、心血管病危険因子の予防または管理の重要性が示唆された。

Regular Article

Does short-term antipsychotic discontinuation of up to 3 weeks worsen symptoms in acute schizophrenia? A pooled analysis of placebo washout data

*H. Takeuchi** and *K. Watabe*

*Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

急性期の統合失調症において 3 週間までの抗精神病薬の短期中止は症状を悪化させるか? プラセボ・ウォッシュアウトのデータのプール解析

【目的】本研究は、急性期の統合失調症において、プラセボ・ウォッシュアウト期を含む 3 週間までの抗精神病薬の短期中止時の症状変化について検討することを目的とした。【方法】統合失調症の急性増悪の患者を対象にルラシドンとプラセボを比較した 3 つの二重盲検無作為化比較試験のデータを解析した。症状の重症度は、陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) 総スコアと臨床全般印象-重症度 (Clinical Global Impression-Severity scale : CGI-S) スコアで評価した。抗精神病薬中止期前後のスコアを比較し、スコア変化に関連する因子を検討した。【結果】試験に参加した 2,154 名のうち、抗精神病薬単剤治療を受け、抗精神病薬中止期を完了した 600 名が解析に含まれた。クロザピンを投与された患者はいなかった。中止期の平均期間は 5.9 ± 2.5 日であった。PANSS 総スコアおよび CGI-S スコアは、この期間でそれぞれ 94.0 ± 9.5 から 95.4 ± 10.5 ($P < 0.001$) および 4.9 ± 0.6 から 4.9 ± 0.7 ($P = 0.041$) に有意に変化したが、絶対的な差はわずかであった。スコアの変化は、前抗精神病薬の種類や用量、抗精神病薬中止の期間や方法 (急速対緩徐) とは関連しなかった。【結論】統合失調症の急性増悪の患者において、非クロザピン抗精神病薬を 3 週間まで短期中止しても、臨床的に意義のある程度ま

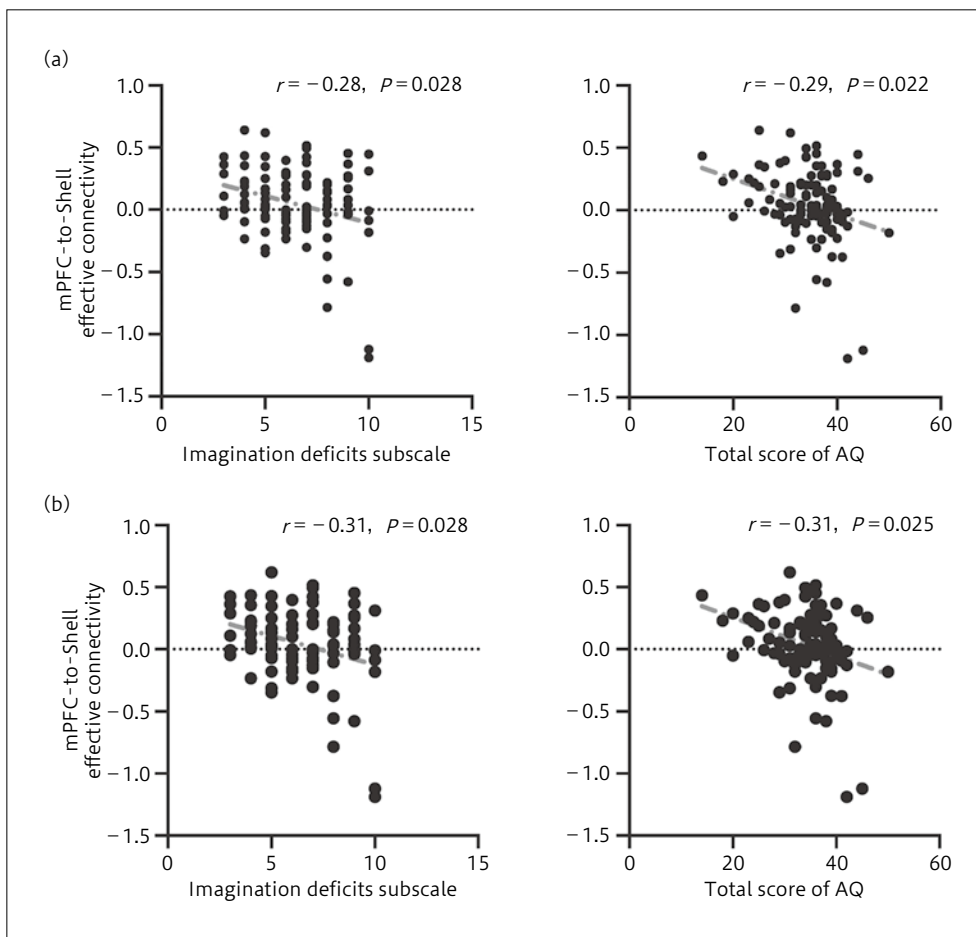


Figure 4 Associations between effective connectivity of the PFC-to-shell and clinical assessments in the ASD group (a) and in the male ASD patients (b). AQ, the Autism-spectrum Quotient test ; ASD, autism spectrum disorders ; mPFC, medial prefrontal cortex.

(出典：同論文，p.351)

で症状が悪化しない可能性があり，これは抗精神病効果は中止後少なくとも数日は持続することを示唆している．この知見は，抗精神病薬の1日1回投与，他の抗精神病薬に切り替える際の抗精神病薬の急速中止を支持するものである．

Regular Article

Distinctive alterations in the mesocorticolimbic circuits in various psychiatric disorders

Y. Nakamura*, T. Ishida, S. C. Tanaka, Y. Mitsuyama, S. Yokoyama, H. Shinzato, E. Itai, G. Okada, Y. Kobayashi, T. Kawashima, J. Miyata, Y. Yoshihara, H. Takahashi, R. Aoki, M. Nakamura, H. Ota, T. Itahashi, S. Morita, S. Kawakami, O. Abe, N. Okada, A. Kunimatsu, A. Yamashita, O. Yamashita, H. Imamizu, J. Morimoto, Y. Okamoto, T. Murai, R. Hashimoto, K. Kasai, M. Kawato and S. Koike

*1. Center for Evolutionary Cognitive Sciences, Graduate School of Art and Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2. University of Tokyo Institute for Diversity & Adaptation of Human Mind (UTIDAHM), Tokyo, Japan

【目的】多くの先行研究は、ドパミン中脳・大脳辺縁系回路の変化が精神疾患と関連していることを示している。しかしながら、統合失調症、大うつ病性障害、自閉スペクトラム症の間で、疾患共通、もしくは特異的な変化について、いまだ調べる必要がある。そこで、本研究では疾患共通および特異的な中脳・大脳辺縁系回路の変化を明らかにすることをめざす。【方法】本研究は、4施設の5装置から555名の被験者のデータを用いた〔統合失調症群140名（女性45.0%）、大うつ病性障害群127名（女性44.9%）、自閉スペクトラム症群119名（女性15.1%）、健常対照者群169名（女性34.9%）〕。すべての被験者は安静時脳機能計測を行った。被験者群間で推定実効的結合（effective connectivity）を比較するため、パラメトリック経験的ベイズ（parametric empirical Bayes）手法を用いた。ドパミン関連の中脳・大脳辺縁系回路に注目し、腹側被蓋野（ventral tegmental area：VTA）、側坐核のコア（core）とシェル（shell）、内側前頭前皮質（medial prefrontal cortex：mPFC）の間の固有実効的結合（intrinsic effective connectivity）を、動的因果モデリング（dynamic causal modeling：DCM）を用いて、被験者群の間で解析した。【結果】すべての疾患群で、shellからcoreへの興奮性の実効的結合が健常対照者群より強いことがわかった。自閉スペクトラム症群でのshellからVTAへの抑制性の実効的結合は、健常対照者群、大うつ病性障害群、統合失調症群より強いことがわかった。さらに、自閉スペクトラム症群においてVTAからcore、VTAからshellへの実効的結合は興奮性であったが、健常対照者群、大うつ病性障害群、統合失調症群では抑制性であった。【結論】ドパミン関連の中脳・大脳辺縁系回路における信号伝達異常は、さまざまな精神疾患における神経病理である可能性がある。本研究の結果は、それぞれの疾患特有の変化に対する理解を深め、有効な治療のターゲットを同定する助けになるといえる。

Long-term benefits of mindfulness on white matter tracts underlying the cortical midline structures in panic disorder : A 2-year longitudinal study

M. Bang*, B. Kim, K. S. Lee, T. K. Choi and S-H. Lee

*Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Republic of Korea

パニック障害の大脳皮質正中内側部構造下にある白質路に対するマインドフルネスの長期的有益性：2年間の縦断的研究

【目的】パニック障害患者を対象として大脳皮質正中内側部構造（cortical midline structures：CMS）の白質可塑性に対する2年間にわたるマインドフルネス認知療法（mindfulness-based cognitive therapy：MBCT）の長期的有益性、およびCMSにおける白質の変化と状態・特性症状の重症度との間の関係を調べることを目的とした。【方法】71名の参加者を登録し、ベースライン時および2年後に拡散テンソル画像検査を実施した〔うち26名は薬物療法（pharmacotherapy：PT）の補助としてMBCTを受け（MBCT+PT）、20名は薬物療法のみによる治療（PT単独）、25名は健常対照者（healthy controls：HCs）だった〕。症状の重症度およびCMS下にある白質領域の異方性比率（fractional anisotropy：FA）についてベースライン時および2年後のフォローアップ検査時に評価した。【結果】2年後の転帰はMBCT+PT群のほうがPT単独群よりも良好であった。FAの変化は群によって異なっており、MBCT+PT群は左前帯状皮質（anterior cingulate cortex：ACC）のFAが減少し、PT単独群は両側背内側前頭前皮質、後帯状皮質（posterior cingulate cortex：PCC）および楔前部のFAが増加した。ACC、PCC、および楔前部の白質FAの減少は、パニック障害患者の状態・特性症状の重症度の改善と関連していた。【結論】CMSにおける過剰な白質結合がMBCT後に緩和されることで、パニック障害患者の臨床症状と特性の脆弱性の改善につながる。われわれの研究は、MBCTの白質可塑性に対する長期的有益性と、パニック障害の確固たる治療法としての臨床応用に関する新たなエビデンスを提供する。