

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 78 (2) は, Review Article が 1 本, 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, 海外の論文は精神神経学雑誌編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する。

Review Article

Brain-derived extracellular vesicles : Potential diagnostic biomarkers for central nervous system diseases

X. Xu*, Z. Iqbal, L. Xu, C. Wen, L. Duan, J. Xia, N. Yang, Y. Zhang and Y. Liang

*Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Medical University, Jining, China

脳由来細胞外小胞：中枢神経疾患の診断バイオマーカーの可能性

細胞外小胞 (extracellular vesicle : EV) は細胞によって細胞外空間に分泌される膜に包まれたナノ小胞で, 機能的な生体分子, 例えばシグナル伝達受容体, 生理活性脂質, 核酸, タンパク質などを含み, バイオマーカーとして用いることができる。神経細胞やグリア細胞は EV を分泌し, 脳疾患のさまざまな生理学的・病理学的側面に寄与している。EV は, 血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) を通過するユニークな能力により, 中枢神経系 (central nervous system : CNS) と末梢との間の双方向のクロストークにおける役割を担っている。したがって, 血液, 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF), 尿中の EV は, 中枢神経系疾患の低侵襲診断を可能にする興味深いバイオマーカーとなりうる。EV を有望なバイオマーカーとして評価することに多大な関心が寄せられているが, 脳由来 EV (brain-derived extracellular vesicle : BDEV) を分離・検出するための

超高感度のアプローチが欠如していることが, 効率的なバイオマーカーの開発を妨げてきた。本総説では, 脳疾患に焦点をあて, エクソソームバイオマーカーに関する最近の重要な知見を紹介する。EV 検出のための高感度センサーと単一の EV を検出するための最先端の方法について要約する。最後に, 脳疾患の非侵襲的診断のための先進的な EV 分析アプローチの開発の展望を示す。

Regular Article

Plasma neurofilament light chain in association to late-life depression in the general population

I. K. Schuurmans*, M. Ghanbari, C. A. M. Cecil, M. A. Ikram and A. I. Luik

*1. Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands, 2. The Generation R Study Group, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

一般集団における老年期 (高齢者) うつ病との関連性のある血漿ニューロフィラメント軽鎖

【目的】老年期 (高齢者) うつ病の根底に何があるのかを調べることは, 高齢者人口の急速な増加に伴い, ますます重要になってきている。しかし, 神経軸索障害の血漿バイオマーカーと老年期 (高齢者) うつ病との関連はほとんど明らかにされていない。そこでわれわれは, 中高年者におけるニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain : NFL) とうつ病との横断的・縦断的な関連性, および比較のために総タウタンパク質, β -アミロイド 40 および β -アミロイド 42 を測定した。【方法】

人口ベースのRotterdam Studyからの3,895名〔71.78歳 (standard deviation : SD=7.37), 女性 53.4%) を対象とした。2002~2005年の間に、血液中のNfL、総タウタンパク質、 β -アミロイド40、 β -アミロイド42を測定し、うつ症状をCenter for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)を用いて測定した。うつ病の事象(臨床的に関連性のある抑うつ症状、うつ病性候群、大うつ病性障害)を、Center for Epidemiologic Studies Depression、臨床面接、診療録の追跡調査により前向きに測定し、追跡期間の中央値は7.0年(四分位範囲1.80)であった。線形回帰モデルとCox比例ハザード回帰モデルを用いた。【結果】NfLが1 log₂ pg./mL増加するごとに、より多くの抑うつ症状(調整済み平均差: 0.32, 95% confidence interval (CI): 0.05~0.58)、および経時的な抑うつ事象のリスク増加(ハザード比: 1.22, 95%CI: 1.01~1.47)と横断的に関連した。さらに、 β -アミロイド40の増加は、より多くの抑うつ症状と横断的に関連していた(調整済み平均差: 0.70, 95%CI: 0.15~1.25)。【結論】NfLの高値は、より多くの抑うつ症状と横断的に関連し、より高い抑うつ事象発生リスクと縦断的に関連していた。この関連性は他の血漿バイオマーカーに比べてNfLでより強く、後期うつ病の発症に神経軸索の損傷が関与している可能性を示唆している。

Regular Article

Asynchronous neural maturation predicts transition to psychosis
A. Iftimovici*, J. Bourgin, J. Houenou, O. Gay, A. Grigis, J. Victor, B. Chaumette, M. O. Krebs and E. Duchesnay

*1. NeuroSpin, CEA, Université Paris-Saclay, Gif-sur Yvette, France, 2. Université Paris Cité, Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris (IPNP), INSERM U1266, Team "Pathophysiology of Psychiatric Disorders", GDR 3557-Institut de Psychiatrie, Paris, France, 3. GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Pôle hospitalo-universitaire d'évaluation, prévention, et innovation thérapeutique (PEPIT), Paris, France

非同期の神経成熟が精神症への移行を予測する

【目的】神経画像に基づく機械学習による精神症発症の予測は、脳の構造的異常が背景にある病態生理を反映しているという仮説に依拠している。しかし、現在の予測は、脳の構造に照らして解釈することが困難である。ここでは、高度な解釈可能な教師付きアルゴリズムと神経解剖学的年齢モデルを組み合わせ、精神症発症を最も予測する部位の脳の成熟度を同定した。【方法】健常対照データセット(N=2,024)と前向き縦断的

ultra-high risk (UHR) コホート(N=82)のボクセル単位形態計測を用い、そのうち27名が1年後に精神症を発症した。UHRでは、Elastic-Net-Total-Variation (Enet-TV)法を用いて、5回の交差検証により1年後の精神症を予測し、明確な予測領域の解釈可能なマップを提供した。次に、脳全体と各予測部位を別々に使用して、1,605名の対照で脳年齢予測因子を構築し、検証し、独立したコホートから419名の対照で外部検証し、UHRに適用した。脳年齢ギャップは、暦年齢と予測年齢の差として計算され、全脳および局所脳成熟を代用するものとなった。【結果】精神症の予測は、曲線下面積で80±4%、バランス正解率で69±5%と良好であり(P<0.001)、主に腹内側前頭前野で体積が増加し、左中心前回と右眼窩前頭皮質で減少したことによるものであった。これらの領域はそれぞれ、成熟の遅延パターンと加速パターンをもつと予測された。【結論】精神症への転換の解釈可能な教師付きモデルと脳年齢予測因子を組み合わせることにより、領域間の非同期的な脳の成熟が精神症の予測的特徴を強調することを示した。

Regular Article

Adjunctive brexpiprazole 1 mg and 2 mg daily for Japanese patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants : a phase 2/3, randomized, double-blind (BLESS) study

M. Kato*, M. Shiosakai, K. Kuwahara, K. Iba, Y. Shimada, M. Saito, Y. Isogai, D. Sekine, K. Aoki, N. Koga and T. Higuchi

*Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University, Osaka, Japan

抗うつ薬に反応不十分な日本人の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾール1 mg/日、2 mg/日の補助療法: 無作為化二重盲検 第II/III相試験 (BLESS 試験)

【目的】抗うつ薬に反応不十分であることは、大うつ病性障害の有効な治療の妨げになる。BLESS試験では、抗うつ薬に反応不十分な日本人の大うつ病性障害患者を対象に、ブレクスピプラゾール(以下、BRX)補助療法の用量および有効性、安全性を検証した。【方法】このプラセボ対照無作為化多施設共同並行群間第II/III相試験では、8週間の単盲検で前向きにSSRI/SNRI治療をしたにもかかわらず、効果不十分な日本人大うつ病性障害患者(ハミルトンうつ病評価尺度17項目の合計スコア14点以上、過去に1~3種類の抗うつ薬治療で効果不十分)を、BRX 1 mg, 2 mg またはプラセボによる6週間の併用治療に無作為に割り付けた。主要評価項目は、Montgomery-Åsberg

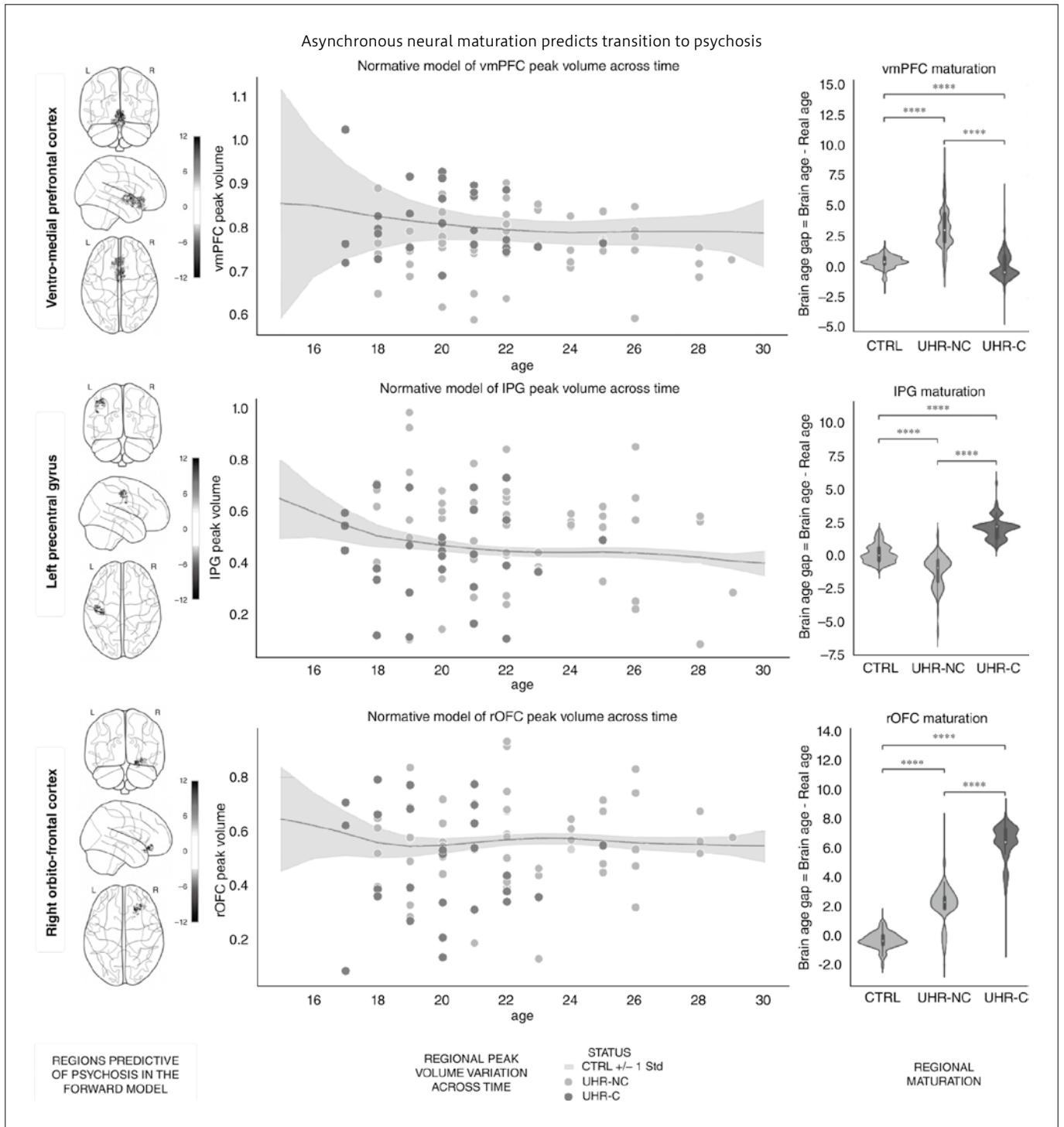


Figure 4 Regional brain maturation. For each region (left column) and each subject across time, the distribution of the peak voxel linked to disease signal was illustrated compared to the normal variation modeled through locally weighted scatterplot smoothing (lowess) in controls (middle figure). Regional brain maturation was measured as brain age gap in controls (CTRL), UHR non-converters (UHR-NC), and UHR converters (UHR-C) in the five regions predictive of psychosis (right column). lpCG, left posterior cingulate gyrus; IPG, left precentral gyrus; rOFC, right orbitofrontal cortex; rP, right putamen; vmPFC, ventromedial prefrontal cortex. Color bars correspond to z-scores. **** P -value $< 1e-10$.

(出典：同論文, p.110)

うつ病評価尺度 (Montgomery-Åsberg depression rating scale : MADRS) 総スコアのベースラインからの変化量とし、副次的評価項目には、MADRSの反応率/寛解率、Clinical Global Impression-Improvement スコアが含まれていた。安全性は、主として抗精神病薬の有害事象について包括的に評価した。【結果】スクリーニングを受けた1,194例のうち、740例が無作為割付され、736例 (1 mg 群 n=248 ; 2 mg 群 n=245 ; プラセボ群 n=243) がベースラインまたはベースライン後に MADRS 総スコアが1回以上評価できた。MMRM 解析による6週目の MADRS 総スコアのベースラインからの最小二乗平均 (標準誤差) の変化量は、BRX 1 mg 群で-8.5 (0.47), BRX 2 mg 群で-8.2 (0.47), プラセボ群で-6.7 (0.47) であった (プラセボ調整最小二乗平均差 (95%信頼区間): 1 mg 群-1.7 (-3.0, -0.4); $P=0.0089$, 2 mg 群-1.4 (-2.7, -0.1); $P=0.0312$)。副次的有効性の結果は主要評価項目を支持した。BRXの忍容性は概して良好であった。【結論】BRXの1 mg/日は開始用量として適切であり、1 mg/日および2 mg/日のいずれも、抗うつ薬に反応不十分な日本人の大うつ病性障害患者に対する補助療法として有意に改善を示し、忍容性も良好であった。

Regular Article

Altered *HCAR3* expression may underlying the blunted niacin responses of the psychiatric disorders and the risk of schizophrenia

J. Jiang*, D. Wang, Y. Gao, L. Sun, S. Li, X. Hu, Z. Li, J. Zhang, F. Ji, Y. Tian, L. Guan, Z. Li, L. He and C. Wan

*Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Ministry of Education, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

HCAR3 発現の変化が精神疾患におけるナイアシン反応の鈍化と統合失調症リスクの根底にある可能性

【目的】ナイアシン反応の鈍化 (blunted niacin response : BNR) は統合失調症のエンドフェノタイプ (中間表現型) の1つであるが、そのメカニズムはいまだ解明されていない。本研究の目的は、BNR 経路に関連する遺伝子が BNR 表現型の精神疾患患者の遺伝的基盤および病態機序を構成しているかどうかを検証することである。【方法】971名の被験者からなる2つの独立したサンプルセットを本研究に登録した。発見セットでは合計62のバリエーションがジェノタイピング (遺伝子が決定) され、検証セットでは関連するバリエーションが検証された。バリエーションと精神疾患との関連を検証するために、公表されている

PGC GWAS データを用いた。RT-PCR 解析、eQTL データ、および Dual-Luciferase Reporter 実験を用いて、BNR の基盤となっている変異体の潜在的な可能性のある分子機構について調査した。【結果】*HCAR2* の rs56959712 と *HCAR3* の rs2454721 の2つの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) がナイアシン反応と有意に関連していた。rs2454721 のリスク対立遺伝子 T は、*HCAR3* 遺伝子の発現レベルの上昇を介して精神科患者のナイアシン反応に影響を及ぼす可能性があった。これら2つの遺伝子、特に *HCAR3* は、本研究で同定され、公表されている GWAS データを用いて検証されたように、統合失調症のリスクと有意に関連していた。【結論】*HCAR3* は新規統合失調症感受性遺伝子であり、統合失調症における BNR と有意に関連している。*HCAR3* の詳細な解析は、精神疾患、特に BNR サブグループ患者の病態を解明し、新たな治療標的を提案するうえで非常に重要である。

Regular Article

Clinical outcomes of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder : Insight as a predictor of symptom changes

N. Acevedo*, S. Rossell, D. Castle, C. Groves, M. Cook, P. McNeill, J. O'Leary, D. Meyer, T. Perera and P. Bosanac

*1. Centre for Mental Health, Swinburne University of Technology, Melbourne, Victoria, Australia, 2. St Vincent's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

強迫性障害に対する脳深部刺激の臨床転帰：症状変化の予測因子としての洞察

【目的】脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) は、難治性の強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) 患者に対する安全で効果的な治療法である。しかし、反応性の予測因子や予後因子に関する理解はまだ乏しく、長期にわたる包括的な追跡調査も行われていない。われわれは、OCD 患者に対する DBS 療法の有効性と臨床的反応の予測因子を検討することを目的とする。【方法】8名の OCD 患者が非盲検縦断試験において側坐核 (nucleus accumbens : NAc) への DBS 刺激を受け、追跡期間は9ヵ月~7年であった。術後のケアとしては、刺激パラメーターの包括的な微調整と集学的補助療法が行われた。【結果】6名の参加者が6~9週間以内に臨床反応 (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) における強迫観念と強迫行為の35%の改善) を示し、最後の追跡調査でも反応は維持された。YBOCS は最終追跡調査時に平均45%改善した。混合線形モデリングにより、症状の変化の方向性が明らかになった。

症状に対する洞察が、DBS 治療中の症状の重症度の変化を強く予測した ($P=0.008$)。これは、おそらく抑うつと不安の初期変化によるものと考えられる。DBS リードを正確に位置決めすることにより、反応者は非反応者と比較して、リード（およびアクティブコンタクト）がNAcに対して背側に配置されることが最も多いことが示された。【結論】OCDに対するDBSの臨床的有効性が示され、症状変化の媒介因子が提案された。本コホー

トにおける症状の改善は、柔軟な反復的DBSプログラミングを用い、意思決定の共有アプローチを組み込んだ心理学的・生物心理社会的な補助的ケアが行われたという文脈のなかで達成されたことに留意する必要がある。今後の研究では、反応の臨床的相関としての洞察の有用性を探るべきである。本試験はANZCTRに前向きに登録された (ACTRN12612001142820)。