

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 78 (5) は, PCN Frontier Review 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。

PCN Frontier Review

Noninvasive intervention by transcranial ultrasound stimulation : Modulation of neural circuits and its clinical perspectives

T. Osada* and S. Konishi

*Department of Neurophysiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

経頭蓋超音波刺激による非侵襲的介入 : 神経回路の変調とその臨床的展望

低強度集束経頭蓋超音波刺激 (transcranial ultrasound stimulation : TUS) は, 大脳皮質と脳深部構造の両方を高い空間精度で刺激できる新しい非侵襲的手法である。この方法は, さまざまな脳領域に包括的な刺激を与える可能性があり, 従来の磁気や電気による脳刺激法では達成できなかった神経回路の変調を可能にすることが認められている。ニューロモジュレーションの基礎となるメカニズムは, 超音波の機械波が神経細胞と運動学的に相互作用し, 特に神経細胞膜と機械感受性チャンネルに影響を与えるという現象に基づいている。この相互作用により, 刺激された領域内のニューロンの興奮性が変化する。本総説では, 超音波物理学の基本原則と TUS 神経刺激の生理学的メカニズムについて簡単に述べる。また, ヒトにおける TUS の実験装置と手順を説明する。TUS は焦点性であるため, 正確なターゲティングのために TUS 実験を行うには, 磁気共鳴イメージング

や磁気共鳴ガイド付き神経ナビゲーションシステムなど, さまざまな方法を統合することが重要である。次に, 大脳皮質と皮質下深部の両方をターゲットとした TUS 神経調節について, 特にヒトを対象とした文献の現状を概説する。最後に, 精神・神経領域における臨床応用における TUS の将来展望について概説する。

Regular Article

Atypical brain responses to 40-Hz click trains in girls with Rett syndrome : Auditory steady-state response and sustained wave

A. Neklyudova*, R. Kuramagomedova, V. Voinova and O. Sysoeva

*Laboratory of Human Higher Nervous Activity, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

レット症候群女兒における 40 Hz のクリック・トレイン音に対する非典型的脳反応 : 聴性定常反応と持続波

【目的】本研究の目的は, *MECP2* 遺伝子変異による希少な神経発達障害であるレット症候群 (Rett syndrome : RTT) の小児における聴覚処理の神経生理学的メカニズムを推測することである。40 Hz のクリック・トレイン音によって誘発される2つの脳反応, すなわち, 聴覚入力の詳細な時間分析を反映する聴性定常反応 (auditory steady-state response : ASSR) および, 聴覚信号の積分処理に関連する持続波 (sustained wave : SW) を調べた。【方法】RTT 患者 43 名 (2.92~17.1 歳) と同年齢の定型発達児 43 名を対象に, 40 Hz のクリック・トレイン聴覚刺激を刺激間隔 500~800 ミリ秒, 持続時間 500 ミリ秒で実施し, その脳波所見を記録した。年齢を共変量とした混合モデル

ANCOVA を用いて、反応の時間的動態とトポグラフィーを考慮しながら、ASSR と SW の振幅を群間で比較した。【結果】RTT 児における SW の振幅は幼児期から非典型的に小さく、定型発達児との差は年齢とともに減少した。ASSR は異なる発達変化のパターンを示した。すなわち幼児期における群間差はごくわずかであったが、定型発達群では年齢とともに ASSR が増加したのに対し、RTT 群では増加しなかったため年齢上昇に伴い群間差が拡大した。さらに、ASSR は患者の表出性言語発達と関連しており、言葉を使える小児ほど ASSR が顕著であった。【結論】ASSR と SW は、聴覚処理に関する非侵襲的な電気生理学的バイオマーカーとして有望であり、臨床に関連し、遺伝的障害と RTT 表現型との関連を明らかにすることができる。

Regular Article

Corticoatrial causality analysis in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder

F. Zhang*, Y. Li, L. Liu, Y. Liu, P. Wang and B. B. Biswal

*The Clinical Hospital of Chengdu Brain Science Institute, MOE Key Laboratory for Neuroinformation, Center for Information in Medicine, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China

注意欠如・多動症の小児および青年における皮質-線条体との因果関係の分析

【目的】注意欠如・多動症 (attention deficit/hyperactivity disorder : ADHD) における線条体と大脳皮質間の有効結合については、これまで十分に研究されてこなかった。われわれの目的は、ADHD の小児および青年において、皮質-線条体間の有効結合の障害に対する診断結果と年齢の相互作用効果を調べ、変化した結合経路の変調関数を示すことである。【方法】一般に公開されている ADHD-200 データセットから、300 名の参加者を対象にグレンジャー因果性分析を行った。線条体小領域と他の皮質領域との因果関係における相関係数を計算することで、皮質-線条体経路の相互変調メカニズムを示す線条体の流入・流出結合を推定した。【結果】診断と年齢の相互作用が、視覚ネットワークの上後頭回、デフォルトモードネットワークの内側前頭前皮質、後帯状回、下頭頂小葉で検出された。これは ADHD における多動-衝動性の重症度と正の相関があった。診断の主効果は、比較対照と比較して、ADHD でのデフォルトモードネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、体性運動ネットワークがかかわる皮質-線条体因果結合が全般的に高いことが

示された。高次有効結合の結果から、ADHD では、デフォルトモード-線条体-体性運動-線条体-前頭頭頂のネットワークが関与する情報経路が破綻していることが示された。【結論】視覚-線条体-デフォルトモードネットワーク経路で検出された相互作用は、ADHD における網膜からの長期的な異常情報の流入によって引き起こされる潜在的な注意散漫に関連しているようである。因果結合性がより高く相互変調が弱まっていることは、注意散漫が ADHD における運動計画機能の障害と、予定外の運動信号の抑制/制御につながるという病態生理学的プロセスを示している可能性がある。

Regular Article

Effects of functional polymorphisms of opioid receptor mu 1 and catechol-O-methyltransferase on the neural processing of pain

Y. Cheong*, S. Lee, H. Okazawa, H. Kosaka and M. Jung

*Cognitive Science Research Group, Korea Brain Research Institute, Daegu, Republic of Korea

オピオイド受容体 $\mu 1$ とカテコール-O-メチルトランスフェラーゼの機能多型が痛みの神経処理に及ぼす影響

【目的】痛みは脳の活動によって再構成され、その主観性は複数の要因の相互作用によってもたらされる。本研究の目的は、痛みの神経処理における遺伝的要因の寄与を理解することである。オピオイド受容体 $\mu 1$ (opioid receptor mu 1 : OPRM1) $A^{118}G$ (rs1799971) とカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (catechol-O-methyltransferase : COMT) $val^{158}met$ (rs4680) の一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism : SNP) に着目し、2つの疼痛遺伝子が疼痛処理にどのような影響を及ぼすかを検討した。【方法】遺伝学的アプローチと機能的神経イメージングとを統合した。唾液サンプルからゲノム DNA 情報を抽出し、OPRM1 と COMT の SNP の遺伝子型を決定した。知覚関連モデルを用い、2つの異なる知覚レベルの痛みの強さ (「わずかな痛み : 弱い痛み」vs 「強い痛み : 激しい痛み」) を実験刺激として用いた。【結果】弱い痛みは強い痛みに比べ、より広範なネットワークに関与していた。知覚される痛みの強さに応じて、疼痛遺伝子の作用が異なることが観察された。弱い痛みの影響は、OPRM1 では縁上回、角回、前帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) に、COMT では中側頭回に認められた。強い痛みについては、OPRM1 は島皮質と小脳に、COMT は中後頭回と ACC に影響を及ぼした。【結論】OPRM1 は主に疼痛処理の感覚的および認知的要素に影響を及ぼす一方で、

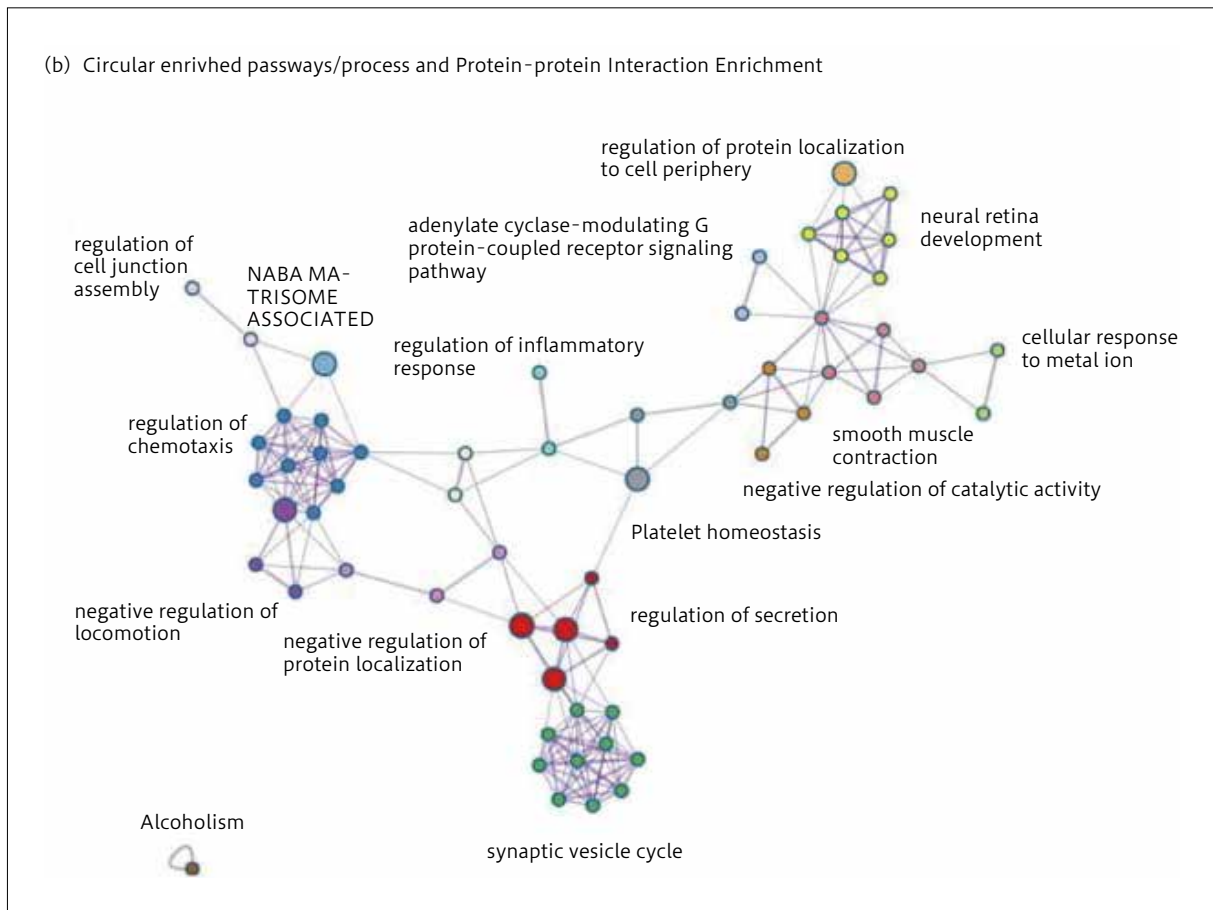


Figure 7 (b) Enrichment analysis and protein-protein interaction.(b) Circular enriched pathways/process enrichment. GO or KEEG pathways have been labeled at corresponding locations. The network is visualized using Cytoscape from the Metascape.

(出典：同論文, p.317)

COMT は主に疼痛処理の情動的側面に影響を及ぼす。2つの疼痛遺伝子の相互作用は、強い痛みをコードする神経パターンと、痛みに反応する ACC の神経活性化に関連していた。OPRM1 と COMT がコードするタンパク質は、主観的な疼痛体験の重要な中枢であるヒト ACC の疼痛関連ニューロンの発火に寄与している可能性がある。

Personality, Ministry of Education, Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing, China

注意欠如・多動症における皮質勾配摂動は、神経伝達物質、細胞種特異的、染色体特異的トランスクリプトームシグネチャーと相関する

Regular Article

Cortical gradient perturbation in attention deficit hyperactivity disorder correlates with neurotransmitter-, cell type-specific and chromosome- transcriptomic signatures

Z. Chen*, T. Xuc, X. Liu, B. Becker, W. Li, L. Xia, W. Zhao, R. Zhang, Z. Huo, B. Hu, Y. Tang, Z. Xiao, Z. Feng, J. Chen and T. Feng

*1. Experimental Research Center of Medical and Psychological Science, School of Psychology, Third Military Medical University, Chongqing, China, 2. Key Laboratory of Cognition and

【目的】本研究は、*in vivo* 神経画像データから、注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) の神経病理学的背景を、マクロからマイクロ、分子レベルに至る多角的視点から明らかにすることを目的とした。【方法】“ADHD-200 initiative” レポジトリを用い、ADHD 児および ADHD 児とマッチさせた定型発達児 (typically developing : TD) のコホートに対する、多施設による高品質な安静時機能的結合 (resting-state functional connectivity : rsfc-) 神経画像を得た。生物学的に妥当な神経パターンを検出する機能的コネクトーム勾配を導き出す拡散マッピング埋め込みモデルを構築し、多変量部

分最小二乗法を用いて神経伝達物質、細胞、染色体の勾配-転写シグネチャーのAHBA濃縮を明らかにしてメタ解析的に解読した。【結果】TDと比較して、ADHD児は、認知に関与する脳のマクロスケールネットワークのほとんどすべてにおいて結合視床皮質勾配の摂動を示したが（すべて $p_{BH} < 0.001$ ）、脳の全体的なトポロジーでは認められなかった。中間的な表現型変異として、このような勾配摂動は、 $GABA_{A/BZ}$ 受容体や $5-HT_{2A}$ 受容体の分布に空間的に濃縮され（いずれも $p_{BH} < 0.01$ ）、エピソード記憶や情動制御の表現型変異に関連する遺伝的転写発現（例えば *DYDC2*, *ATOH7*, いずれも $p_{BH} < 0.01$ ）と共変化した。このような勾配-転写摂動の存在が示された濃縮モデルは、細胞特異的機能障害と染色体機能障害の両方のリスクがあることを示しており、特にオリゴデンドロサイト前駆細胞や内皮細胞での発現が濃縮され（すべて $p_{perm} < 0.05$ ）、18番、19番、X染色体への濃縮もみられた（ $p_{perm} < 0.05$ ）。【結論】われわれの発見は、ADHD児における脳のマクロスケールの神経病理学的パターンをミクロスケール/細胞生物学的アーキテクチャに橋渡しするものであり、ADHDの神経生物学的病理学的メカニズムを、GABAおよび5-HT系の遺伝子および分子の変異、ならびに特定の細胞/染色体発現の脳由来濃縮へと実証した。

Regular Article

Associations of conservatism and jumping to conclusions biases with aberrant salience and default mode network

J. Miyata*, A. Sasamoto, T. Ezaki, M. Isobe, T. Kochiyama, N. Masuda, Y. Mori, Y. Sakai, N. Sawamoto, S. Tei, S. Ubukata, T. Aso, T. Murai and H. Takahashi

*1. Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, 2. Department of Psychiatry, Aichi Medical University, Aichi, Japan

保守性バイアスと結論への飛躍バイアスは異常サリエンスおよびデフォルトモードネットワークと関連する

【目的】保守性バイアスとは、合理的思考で予想されるよりも多くの証拠を意思決定に必要とすることを意味するが、結論への飛躍（jumping to conclusions : JTC）バイアスとは、統合失調症・妄想患者では健常者と比べてより少ない証拠しか必要としないことを意味する。海馬-中脳-線条体異常サリエンスシステムや、サリエンス、デフォルトモードネットワーク（default mode network : DMN）、前頭頭頂ネットワーク（トリプルネットワーク）が、妄想/統合失調症の病態生理に関与していることが示唆されているが、保守主義/JTCとこれらのシステム/ネットワークとの関連は不明である。【方法】統合失調症患者37名と健常対照者33名がビーズ課題を行い、決定までのビーズ描画数（draws to decision : DTD）が多い場合は保守性、少ない場合はJTCとした。安静時の機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging : fMRI）データに対して独立成分分析（independent component analysis : ICA）を行った。上記のシステム/ネットワークについて、診断とDTDの相互作用、およびDTDの主効果を調べた。同様に、構造MRIと拡散MRIにもICAを適用し、DTDと灰白質/白質との関連を検討した。【結果】患者の妄想の重症度と負の相関を示すことで線条体とDMN間の機能的結合に対するDTDの有意な主効果が同定された。それはこれらのネットワーク間の反相関が大きいほど、JTCと妄想の関係が強いことを示唆した。また、DMNに類似した灰白質ネットワークと、機能的ネットワークと灰白質ネットワークをつなぐ白質ネットワークに対するDTDの主効果も観察された（すべて $P < 0.05$, family-wise error (FWE) 補正）。機能と灰白質/白質の間に有意な交互作用はみられなかった。【結論】この結果は、保守主義と、異常なサリエンスとデフォルトブレインモードにおけるJTCバイアスという新しい知見を支持するものである。

田湯は、対象の形体を単純化しつつ、その対象が本来もっている魅力を最大限に引き出す。例えば、ミュージシャンをモチーフにしたこの作品に描かれている眼、衣装、身体、舞台セットを見てみよう。眼は、日本の少女漫画にしばしば見られるように、現実よりもずっと大きく描かれている。ただ、田湯の場合、眼の内部はストライプ状になっている。その結果、少女漫画ではあどけなさや豪華さがない交ぜになった女性性が際立たせられているのに対し、田湯の場合は人間としてのパワフルさが伝わってくる。エネルギーを強調するのが田湯の作品の特徴であるということは、衣装や身体が、エッジの効いた幾何学的な形の組み合わせに置き換えられていることからわかるだろう（ちなみに別の作品での眼の表現は、ストライプはなくもっと自然なものとなっている）。

力強さは、色からも伝播する。彼女が使っているのは色鉛筆だ。多くの場合、浅めの色や繊細な表現を求める際に使われるこの材料を、田湯は、濃くフラットな色面を獲得するために用いる。そのために実際に費やされた力が、知らぬ間に見る者に伝わってくるのだろう。

田湯が本格的に描き始めるようになったのは10歳の頃。ディズニーランドから帰ってきて、突如と言っていいほどにミッキーマウスなどのキャラクターを大きな画面一杯にたくさん描いたのである。その作品からは彼女が当初から形体の単純化を得意にしていたことがよくわかる。すでに単純化されているミッキーマウスを、彼女が得た印象に基づきさらに単純化し、新たな魅力を付与しているのだ。その後、彼女は自宅で毎日のように描くようになる。著名なミュージシャンやセーラームーンのようなアニメのキャラクターなど、ポップ・カルチャーを代表するフィギアを手掛ける一方で、植物をモチーフに選ぶこともある。

近年は、自分がかつて描いた作品を黒の色鉛筆で塗りつぶしていくこともある。その塗りつぶしという行為のきっかけにあるのは、身近な人の死の経験であったのではないかと彼女の母親は語る。もしそうだとすると、田湯にとっての制作とは、なにかを伝えるためではなく、自分のうちに生じた感情を外に出すことが大きな目的としてあるのだろう。田湯には広汎性発達障害があり、うまく対人関係を築けず家にいることがほとんどだが、人が嫌いだというわけではなく、自らの作品が展示されている空間で制作をしたこともある。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）



タイトル：無題

作者：田湯加那子

技法・素材：紙に色鉛筆

制作年：2014～2015年頃

サイズ：240×255mm

写真：守屋友樹