

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 78 (8) は, PCN Frontier Review が 1 本, Regular Article が 5 本掲載されている。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

Metacognition as a window into subjective affective experience  
*C. A. Cushing\**, *H. Lau*, *S. G. Hofmann*, *J. E. LeDoux* and *V. Taschereau-Dumouchel*

\*Department of Psychology, UCLA, Los Angeles, USA

主観的感情体験を覗くための窓として機能するメタ認知

精神障害のために専門家に援助を求める人は、厄介な主観的感情体験のためにそうすることが多い。このような主観の状態は患者の中心的な症状であるが、主観の状態とその認知的先行因子を研究するための科学的手段は限られている。ここでは、意識の科学に基づいた概念および分析ツールの使用を探る。この研究分野は、実験的に突き止めることが困難とされてきた現象に対処するための強固で実証的な手法を開発しなければならないという、同じような課題に直面してきた分野である。重要な柱の 1 つは、メタ認知と信頼度評価という観点から、関連するプロセスのいくつかを操作できるようにすることである。これにより、ヒトと動物の両方で厳密に研究することができる。同様のアプローチで主観的経験を評価することにより、人を衰弱させるような感情的経験に直面した際の情緒のプロセスを研究し、心理的回復力を促進するための科学的アプローチを開発したいと考えている。

## Regular Article

The association between levels of brain-derived neurotrophic factor and comorbid depression in patients with cardiovascular disease : The Framingham Heart Study

*S. Medved\**, *J. Salinas*, *D. Kojis*, *G. Weinstein*, *R. S. Vasan*, *A. Beiser* and *S. Seshadri*

\*Department of Psychiatry and Psychological Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

心血管疾患患者における脳由来神経栄養因子レベルと併存するうつ病との関連：フラミンガム心臓研究

【目的】本研究の目的は、多くの場合負担になりがちな併存疾患である心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) をもつ成人およびもたない成人において、血清脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) レベルとうつ病の症状との関連を検討することである。【方法】この横断研究では、Framingham Heart Study (FHS) の参加者のうち、血清 BDNF 値が得られた人を対象とした。抑うつ症状は Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) を用いて評価し、16 点以上が軽度から中等度、21 点以上が重度の抑うつ状態とした。なお、抗うつ薬を服用している参加者は研究から除外した。【結果】合わせて 3,716 名の FHS 参加者が最終解析に組み入れられた (平均年齢  $64.3 \pm 11.5$  歳 ; 55% が女性)。潜在的な交絡因子を調整した結果、BDNF 値が高いほど重度のうつ病リスクが低下した (オッズ比 (odds ratio:OR), 0.78 (95% CI, 0.64~0.96),  $P=0.016$ )。CVD 患者において、BDNF 値の増加は抑うつ症状のリスク低下と関連していた (CES-D  $\geq 16$  OR, 0.63 (95% CI, 0.45~0.89),  $P=0.008$  ; CES-D  $\geq 21$

OR, 0.49 (95% CI, 0.31~0.76),  $P=0.002$ ). BDNF と抑うつ症状リスクとの逆相関は, CVD の女性患者でみられたが (CES-D $\geq$ 16 OR, 0.63 (95% CI, 0.40~0.99),  $P=0.047$ ; CES-D $\geq$ 21 OR, 0.38 (95% CI, 0.21~0.70),  $P=0.002$ ), 男性患者ではみられなかった. 【結論】血清 BDNF 値の低下は, 特に女性において, CVD における抑うつ症状のリスク上昇と関連している. これらの知見は, CVD とうつ病の間で観察された関連性の根底にある複雑な生物学的メカニズムに BDNF が関与していることを示唆している. CVD に罹患している中年および高齢者のうつ病の負担を軽減するためには, これらの経路を BDNF がどのように変化させるのかをさらに深く理解することが大切である.

## Regular Article

Distinct biological property of tau in tau-first cognitive proteinopathy : Evidence by longitudinal clinical neuroimaging profiles and compared with late-onset Alzheimer disease

H-I. Chang\*, C-W. Huang, S-H. Huang, S-W. Hsu, K-J. Lin, T-Y. Ho, H-C. Wu and C-C. Chang

\*1. Department of Neurology, Cognition and Aging Center, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan, 2. Institute for Translational Research in Biomedicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

タウファースト認知プロテオパチーにおけるタウの特異な生物学的特性: 縦断的臨床神経画像プロファイルにより得られたエビデンスと遅発性アルツハイマー病との比較

【背景】タウファースト認知プロテオパチー (tau-first cognitive proteinopathy : TCP) は, アルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD) の臨床表現型の 1 つであり, Florzolotau (18F) ポジトロン断層 (positron emission tomography : PET) イメージが陽性であるが, アミロイドは陰性である. 【目的】タウの生物学的特性を, TCP における認知および神経画像の縦断的データを用いて検討し, 遅発性アルツハイマー病 (late-onset AD : LOAD) と比較した. 【方法】LOAD 患者 56 名, TCP 患者 34 名, 認知機能に障害のない対照群 26 名を登録した. 参加者全員, 追跡期間 7 年間にわたる 3 次元 T1 画像 2~4 枚と 2~6 回分の認知機能評価の履歴データを有していた. タウのトポグラフィは Florzolotau (18F) PET を用いて測定した. LOAD 群と TCP 群では, 認知機能測定値と共分散するタウまたは灰白質クラスターを構築した. 媒介分析を行い, 予測因子としての局

所的タウ負荷, 媒介因子としての灰白質クラスター, そしてアウトカムとしての有意な認知機能スコアを検討した. 線形混合効果モデルを用いて, 縦断的認知機能の低下と皮質厚変性パターンを解析した. 【結果】TCP 群では非遂行領域において縦断的低下がみられた. TCP 群における短期記憶スコアを予測する決定論的因子は海馬の体積であり, 内側および外側側頭タウ負荷を介した直接的なものではなかった. これらの特徴により, LOAD とは概念的な違いが生じていた. 【考察】タウの生物学的特性と一連の縦断的認知機能画像は, TCP と LOAD の間に概念的な違いがあるという考え方を支持している. TCP は, 顕著な短期記憶障害を有し, 非遂行領域が低下し, 緩徐な灰白質変性パターンをもち, 限定されたタウの影響を特徴とする特異的な病態である.

## Regular Article

Association of synaptic density and cognitive performance in temporal lobe epilepsy : Humans and animals PET imaging study with [ $^{18}$ F] SynVesT-1

L. Xiao\*, S. Xiang, C. Chen, H. Zhu, M. Zhou, Y. Tang, L. Feng and S. Hu

\*Department of Nuclear Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China

側頭葉てんかんにおけるシナプス密度と認知能力の関連性: [ $^{18}$ F] SynVesT-1 を用いたヒトおよび動物の PET イメージング研究

【目的】認知機能障害は側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy : TLE) によくみられる併存疾患であるが, その基礎となるメカニズムは不明なままである. 本研究では, シナプス小胞蛋白質 2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A : SV2A) の PET イメージングにより, TLE 患者の生体内におけるシナプス消失と認知機能のアウトカムとの関連性を探った. 【方法】TLE 患者 16 名と認知機能正常者 10 名を登録し, 参加者全員が [ $^{18}$ F] SynVesT-1 を用いた SV2A PET イメージングと認知機能評価を受けた. 塩化リチウム-ピロカルピン誘発てんかん重積状態ラット ( $n=20$ ) と対照ラット ( $n=6$ ) に, レベチラセタム (levetiracetam : LEV, SV2A に特異的に結合する), バルプロ酸 (valproic acid : VPA), または生理食塩水を 14 日間投与した. その後, [ $^{18}$ F] SynVesT-1 micro-PET/CT によりシナプス密度を計測し, 新奇物体認識テストとモリス水迷路テストを行って TLE 関連の認知機能を評価した. SV2A の発現を免疫組織化学的に調べた. 【結果】TLE 患者の海馬におけるシナプス

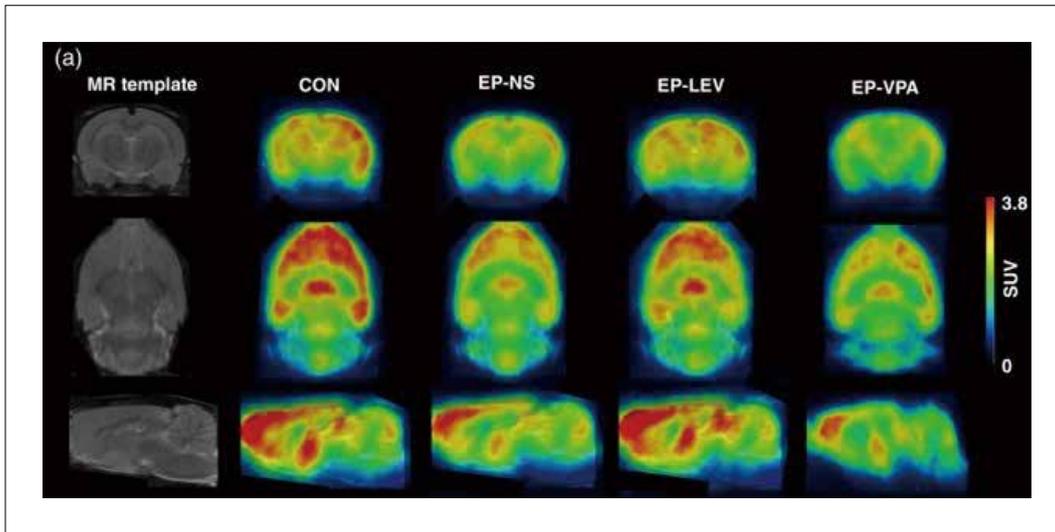


Figure 3 (a) Representative coronal, axial, and sagittal SUV images of [<sup>18</sup>F] SynVesT-1 PET (from 30 to 60 min) in the four groups, with anatomical MRI images in the Px Rat (W. Schiffler) atlas (left column) as anatomical reference.

(出典：同論文, p.462)

密度は有意に低下しており、認知機能と関連していた。TLE モデルラットでは、内嗅皮質、島皮質、海馬、扁桃体、視床、大脳皮質など、より広範な脳領域で一貫してSV2Aの発現とシナプス密度が低下した。シナプス消失が認知機能に悪影響を及ぼしているかどうかを調べるため、TLE 動物モデルをLEVまたはVPAで治療した。その結果、LEVは脳のシナプス消失と認知機能障害に対して有意に保護効果を発揮することがわかった。【結論】本研究は、TLEにおけるシナプス消失と認知機能障害との関連性を見出した初めての研究であり、[<sup>18</sup>F] SynVesT-1 PETがシナプス消失と認知機能障害をモニタリングする有望なバイオマーカーとなり得ることを示唆している。LEVはシナプスの消失を回復させ、TLE患者の学習・記憶障害を改善するのに役立つ可能性がある。

## Regular Article

Habenular volume changes after venlafaxine treatment in patients with major depression

J. Etienne\*, A. Boutigny, D. J. David, E. Deflesselle, F. Gressier, L. Becquemont, E. Corruble and R. Colle

\*1. Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France, 2. Equipe Moods, INSERM UMR-1178, CESP, Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin Bicêtre, France

うつ病患者におけるベンラファキシン投与後の手綱核の体積の変化

【背景】モノアミン作動性の脳中枢を支配するハブ脳領域である手綱核は、うつ病 (major depressive disorder : MDD) に関与していると考えられており、抗うつ薬の標的である可能性が示唆されている。それにもかかわらず、抗うつ薬治療が手綱核の体積に及ぼす影響については未知のままである。本研究の目的は、抗うつ薬治療後のMDD患者における手綱核の体積の変化を調べ、それが臨床的な改善と関係しているかどうかを評価することである。【方法】MDDの状況下で現在抑うつエピソード (major depressive episode : MDE) があり、過去1ヵ月間抗うつ薬を服用していない患者50名を対象に、ベンラファキシンによる抗うつ薬治療を3ヵ月間行い、治療前および治療後の手綱核の体積を評価した (3T MRI, 手動セグメンテーション)。【結果】手綱核の総体積で2.3%の有意な増加 (絶対体積 :  $P=0.0013$ , 相対体積 :  $P=0.0055$ ), 左手綱核の体積で3.3%の有意な増加 (絶対体積 :  $P=0.00080$ , 相対体積 :  $P=0.0028$ ) が観察された。女性患者に比べて男性患者 (4.8%) では有意に大きな変動が観察された。手綱核体積の変化と抗うつ薬による奏効および寛解との間に関連性は認められなかった。手綱核に体積変化があったうちの一部は、嗅覚快感の改善と関連していた。【結論】ベンラファキシン3ヵ月投与後、うつ病患者の手綱核の体積は増加した。さらなる研究を重ね、これらの体積変化に細胞増殖や密度、あるいは樹状突起構造の変化がかかわっているかどうかを評価すべきである。

Cholesterol profiling reveals  $7\beta$ -hydroxycholesterol as a pathologically relevant peripheral biomarker of Alzheimer's disease

*J. Ha<sup>\*</sup>, G. E. Kwon, Y. Son, S. A. Jang, S. Y. Cho, S. J. Park, H. Kim, J. Lee, J. Lee, D. Seo, M. Lee, D. Y. Lee, M. H. Choi and E. Kim*

<sup>\*</sup>Department of Psychiatry, Laboratory for Alzheimer's Molecular Psychiatry, Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

コレステロールプロファイリングにより、 $7\beta$ -ヒドロキシコレステロールがアルツハイマー病の病理学的関連性をもつ末梢バイオマーカーであることが明らかになった

【目的】コレステロールの恒常性がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) と関連している。コレステロール代謝産物は多数あるが、どの代謝産物が AD の病因に直接関与し、その潜在的なバイオマーカーとなりうるかについてはほとんどわかっていない。【方法】「ヒット」代謝産物を特定するために、年齢、食事、遺伝子型がそれぞれ異なるマウス、および正常な認知機能、軽度認知障害、AD のヒトを対象に、ガスクロマトグ

ラフィー質量分析法を用いてステロイドプロファイリングを実施した。次に、「ヒット」した分子の1つ ( $7\beta$ -ヒドロキシコレステロール : OHC) を用いて、正常なマウスにこの分子を頭蓋内立体定位注射し、分子および組織病理学実験と行動試験を実施して、この分子が AD の発症を促進し、認知障害を引き起こすかどうかを調べた。【結果】 $7\beta$ -OHC を含むいくつかの代謝産物の血清レベルは、3xTg-AD では正常なマウスとは異なり、加齢によって増加していた。これと一致して、AD 患者の毛髪中の  $7\beta$ -OHC レベルは増加し、臨床的重症度と相関していた。 $7\beta$ -OHC は、AD に関連する病態に直接影響を及ぼすことがわかった。海馬への  $7\beta$ -OHC の注入により、アストロサイトとミクログリアの活性化、炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) レベルの増加、アミロイド形成経路の強化が引き起こされた。 $7\beta$ -OHC を投与されたマウスは、物体認識課題と 5-選択反応時間課題でそれぞれ評価したところ、記憶と前頭前野/実行機能に障害を示した。【結論】われわれの研究結果は、 $7\beta$ -OHC が使い勝手の良い AD の末梢バイオマーカーとなりうることを示唆している。AD の発症に直接関与している  $7\beta$ -OHC を測定することで、スタチン系薬剤による AD 治療の対象となるリスクの高い患者群を特定でき、個別化医療の実現に役立つ可能性がある。