

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 78 (9) は, PCN Frontier Review が 2 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

Development of disease-modifying therapies against Alzheimer's disease

T. Iwatsubo*

*1. Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan, 2. National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan

アルツハイマー病に対する疾患修飾療法の開発

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に対する疾患修飾療法 (disease-modifying therapies: DMT) の開発を成功させるためには, 病態が進行して認知症の症状が完全に現れる前の軽症段階を標的とすることが重要である。そのために画像診断やバイオマーカーを活用し, 軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) などの初期段階における, 有効な DMT を開発することを目的とした大規模観察研究である AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が米国で開始された。日本では J-ADNI が MCI を中心に 537 名の患者を登録・追跡調査し, アミロイド PET を含む評価プラットフォームの確立とともに, アミロイド陽性 MCI (プロドローマル期 AD) の臨床経過が日米で高い類似性を示すことを実証した。2023 年には, 抗アミロイド β 抗体レカネマブが早期 AD (プロドローマル期 AD+軽度 AD

認知症) を対象とした第 III 相臨床試験に成功し, 薬事承認を取得, 日米で臨床使用が可能となった。また, ドナネマブの第 III 相臨床試験も成功裏に終了した。J-TRC 研究は, プレクリニカル期およびプロドローマル期 AD に対する治験への参加基準を満たす参加者からなる「治験即応コホート (trial ready cohort: TRC)」として日本で開始された。このようなプラットフォームに基盤をおいて, AD に対する DMT の開発は今後より急速に進展するものと期待される。

PCN Frontier Review

Arginine vasopressin in mood disorders: A potential biomarker of disease pathology and a target for pharmacologic intervention

H. Hu*, C. A. Zarate Jr and J. Verbalis

*Experimental Therapeutics and Pathophysiology Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, USA

気分障害におけるアルギニンバソプレシン: 疾患病理の潜在的なバイオマーカーおよび薬理的介入のターゲット

バソプレシンまたはアルギニンバソプレシン (arginine-vasopressin: AVP) は, 抗利尿作用で知られる神経ペプチド分子であり, 血漿浸透圧と血圧を調節する働きがある。既存の文献では, AVP が特に気分障害の病態生理学と治療に関連し, 中枢神経系 (central nervous system: CNS) において未解明ではあるが多面的な役割を果たしていることが示唆されている。AVP は, しばしばオキシトシンと共に社会的認知, 親和的・向社会的行動, および攻撃性の調節に関与することが動物モデルにおいて実証されている。ヒトにおいては, AVP は視床下部-下

垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal : HPA) 系, およびセロトニン作動・グルタミン酸作動系に対する作用により, 気分障害に関与している。気分障害やストレス関連障害症例において血漿 AVP を測定すると, 興味深いものまちな結果が得られてきた。最近の進歩により, コペプチンが安定した信頼性の高い AVP サロゲートバイオマーカーとして開発されてきている。向精神薬がしばしば AVP 受容体の発現またはシグナル伝達の調節異常を引き起こし, 結果として抗利尿ホルモン不適切分泌症候群や尿崩症などの臨床症候群につながる可能性があることを考慮すると, 浸透圧調節系と気分障害の病態生理学との相互作用は, 興味深く, しかしながら, 比較的探究されてこなかった分野である。最後に, V1a および V1b 受容体拮抗薬に作用する薬剤の臨床試験が現在進行中である。本稿においては, (1) CNS におけるバソプレシン系の神経生物学, (2) 気分障害の病態生理学ならびに治療における AVP とモノアミン・グルタミン酸経路との相互作用, (3) 向精神薬によって引き起こされる医原性 AVP 調節異常, および (4) 気分障害治療薬としての AVP 受容体拮抗薬開発について述べる。

Regular Article

Multivariate sharp-wave ripples in schizophrenia during awake state

T. Ohki*, Z. C. Chao, Y. Takei, Y. Kato, M. Sunaga, T. Suto, M. Tagawa and M. Fukuda

*1. International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCN), The University of Tokyo Institutes for Advanced Study, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2. Department of Psychiatry and Neuroscience, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan

多変量リップル解析による安静時統合失調症研究

【目的】統合失調症は, 精神病症状や認知機能障害を特徴とする精神疾患である。近年, 統合失調症におけるリップル波 (sharp-wave ripples : SPW-Rs) の不規則性が報告されている。SPW-Rs は記憶において重要な役割を果たしており, その不規則性が統合失調症患者の精神病症状や認知機能障害と関連している可能性がある。本研究では, 統合失調症における SPW-Rs を調査した。【方法】統合失調症患者 (n=20) および性別・年齢を一致させた健常者 (n=20) において, 開眼安静時の全脳活動を脳磁図 (magnetoencephalography : MEG) を用いて測定した。SPW-Rs を特定し, その発生頻度と時間周波数特性を分析した。さらに, SPW-Rs の全脳的な特徴を抽出す

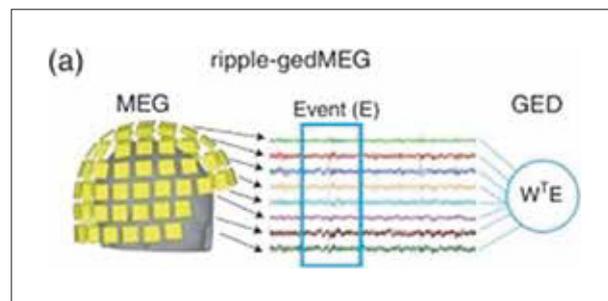


Figure 4 (a) Multivariate sharp wave ripples via generalized eigendecomposition (ripple-gedMEG). (a) Schematic representation of ripple-gedMEG. The panel illustrates the analysis procedure of ripple-gedMEG. The target event (e) detected with MEG via the automatic detection algorithm highlighted by the blue box was applied to generalized eigendecomposition (GED).

(出典 : 同論文, p.512)

るために, 新しい多変量解析方法である「ripple-gedMEG」を開発した。また, SPW-Rs と脳状態遷移との関連性を調査した。これらの分析結果をもとに, 統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度 (positive and negative syndrome scale : PANSS) スコアを予測するモデルを構築した。【結果】統合失調症の SPW-Rs は (1) 発生頻度が高く, (2) 位相振幅同期 (phase-amplitude coupling) の位相遅延がみられ, (3) 異なる脳領域で出現し, (4) 時間的・空間的なパターンがより組織化されておらず, (5) 脳状態の遷移にあまり関与しないことがわかった。最後に, SPW-Rs に関連する一部の神経生理学的特徴は, 統合失調症の病理学的指標である PANSS 陽性症状を予測することが明らかになった。これらの結果は, 脳の広範囲に出現するが組織化されていない SPW-Rs が精神病症状の基盤となっていることを示唆している。【結論】統合失調症における SPW-Rs の不規則性を特定し, それらの変化が統合失調症の精神病症状の形成と強く関連していることを確認した。これらの結果は, 統合失調症研究における新しい方向性を示している。

Regular Article

Synergism of ApoE4 and systemic infectious burden is mediated by the APOE-NLRP3 axis in Alzheimer's disease

X-T. Liu*, X. Chen, N. Zhao, F. Geng, M-M. Zhu and Q-G. Ren

*School of Medicine, Southeast University, Nanjing, China

アルツハイマー病における ApoE4 と全身性感染負荷の相乗作用は、APOE-NLRP3 軸によって媒介される

【背景】全身性感染症は、特に APOE4 遺伝子型をもつ個人において、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の発症と関連している。しかし、APOE4 がミクログリアの炎症反応に及ぼす詳細なメカニズムは依然として不明である。【方法】Synapse AD Knowledge Portal からヒト snRNA-seq データを取得し、ミクログリアにおける APOE3 と APOE4 アイソフォーム間の DEGs (遺伝子発現変動) を評価した。LPS (または ATP) の存在下または非存在下で、ApoE を用いて *in vitro* および *in vivo* モデルを刺激し、APOE4 と感染性物質との相互作用を検証した。NLRP3 遺伝子ノックアウト実験を実施し、APOE-NLRP3 軸が、ミクログリアによる炎症およびミトコンドリアオートファジーの制御に不可欠であるかどうかを実証した。結果は生化学的分析と蛍光イメージングにより評価した。【結果】APOE3 遺伝子保有者と比較して、APOE4 遺伝子保有者では炎症反応を促進させる遺伝子の発現がアップレギュレートされていた。ApoE4 刺激により、ミクログリアにおける NLRP3 炎症性小胞体および活性酸素の量が有意に増加した。さらに、ApoE4 単独と比較して、ApoE4 と LPS (または ATP) を共培養すると、パイロトーシスが著しく促進された。NF- κ B の活性化とミトコンドリアオートファジーの機能不全は双方とも、ApoE4 によって誘導された NLRP3 インフラマソームレベルの増加により引き起こされた。さらに、ApoE4 によって引き起こされた病理学的障害は、NLRP3 KO (ノックアウト) により回復させることができた。【結論】本研究は、ApoE4 とミクログリアの自然免疫機能をつなぐ NLRP3 インフラマソームの重要性を強調している。これらの発見は、APOE4 が介在する神経炎症の分子基盤を示すだけでなく、APOE4 遺伝子保有者が感染症にかかった後に AD のリスクが高まる潜在的な理由も明らかにしている。

Regular Article

Identification of schizophrenia by applying interpretable radiomics modeling with structural magnetic resonance imaging of the cerebellum

M. Bang*, K. Park, S-H. Choi, S. S. Ahn, J. Kim, S-K. Lee, Y. W. Park and S-H. Lee

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

小脳の構造的 MRI 画像診断にて解釈可能なラジオミクスモデリングを適用することで統合失調症を識別する

【目的】小脳は、感覚運動機能だけでなく、高次精神プロセスにも関与している。統合失調症では小脳の構造異常が実証されているものの、バイオマーカーがないため、神経画像診断技術を用いてそれを特定することはできない。そこでわれわれは、小脳の T1 強調 MRI 画像 (T1-weighted magnetic resonance imaging : T1-MRI) から得られるラジオミクス特徴量を用いた、統合失調症の堅固な診断モデルの開発をめざした。【方法】合計 336 名 (統合失調症 174 名、健常対照者 162 名) を、トレーニング群 (統合失調症 122 名、健常対照者 115 名) とテスト群 (統合失調症 52 名、健常対照者 47 名) の 2 つのグループに割り付け、小脳の各領域の T1-MRI 画像から 2,568 個のラジオミクス特徴量を抽出した。特徴量の選別後、LightGBM 分類器をトレーニングした。モデルの識別とキャリブレーションを評価した。また、SHapley Additive exPlanations (SHAP) を使用して、モデルの解釈可能性を判断した。【結果】統合失調症患者と健常対照者を識別する 17 のラジオミクス特徴を特定した。テストコホートにおいて、ラジオミクスモデルは、曲線下面積、正解率、感度、特異度がそれぞれ 0.89 (95%信頼区間 : 0.82~0.95), 78.8%, 88.5%, 75.4% であった。SHAP によるモデル説明では、右葉第 IX 小葉由来の 2 次サイズゾーン不均一性特徴と右葉第 V 小葉および第 VI 小葉由来の 1 次エネルギー特徴が統合失調症リスクと強い関連性があることが示唆された。【結論】小脳に焦点をあてたラジオミクスモデルは、統合失調症の診断において高い堅牢性を有することが示される。本研究の結果は、小脳後葉における微小回路の破壊が統合失調症を定義する特徴であることを示唆しており、ラジオミクスモデリングは、臨床現場においてバイオマーカーに基づいた意思決定を後押しする潜在能力を備えている。

Regular Article

Vortioxetine for depression in adults : A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials

X. Yang*, S. Fang, W. Lyu, Y. Hu, H. Xu, X. Jiang, Y. Zhao, Y. Zhang, J. Li and W. Kuang

*Department of Mental Health Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China

成人のうつ病に対するボルチオキセチン : ランダム化比較試験の系統的レビューと用量反応メタ解析

【目的】うつ病 (major depressive disorder : MDD) は、広くみられる精神疾患であり、ボルチオキセチンは、その独特な薬理学的特性により、有望な抗うつ効果が期待できる。しかし、MDD に対するボルチオキセチンの用量反応関係は、十分に確立されていない。そこでわれわれは、このギャップを埋めるために用量反応メタ解析を行うことを目的とした。【方法】MDD に対するボルチオキセチンのランダム化比較試験について、複数の電子データベースを系統的に検索した。最終検索日は2024年2月8日である。用量反応関係は、制限付き3次スプラインモデルを用いた1段階ランダム効果用量反応メタ解析にて評価した。主要評価項目は有効性 (うつ病評価尺度の平均変化量) とし、副次評価項目として、反応、何らかの事情による脱落 (受容性)、有害事象による脱落 (忍容性)、有害事象 (安全性) を評価した。【結果】この用量反応メタ解析では、16の研究を対象とし、4,294名の参加者がボルチオキセチン群に、2,299名の参加者がプラセボ群に割り付けられていた。推定される50%有効用量は4.37 mg/日、ほぼ最大となる有効用量 (95%有効用量) は17.93 mg/日であった。用量-有効性曲線を視覚的に確認すると、1日20 mgではまだプラトーに達していない可能性があることが示唆される。受容性、忍容性、安全性は、用量が増加するにつれて低下した。サブグループ解析では、用量群間で受容性、忍容性、安全性において有意差は認められなかった。【結論】ボルチオキセチンは、現在認可されている用量を超えて使用した場合でも、安全性に大きな影響を与えることなく、さらなる治療効果が期待できる可能性がある。その有効性とリスクを完全に理解するためには、現在の認可用量を超える臨床試験を実施することが必要と思われる。

Regular Article

Arachidonic acid-derived dihydroxy fatty acids in neonatal cord blood relate symptoms of autism spectrum disorders and social adaptive functioning : Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study)

T. Hirai*, N. Umeda, T. Harada, A. Okumura, C. Nakayasu, T. Ohtonakanishi, K. J. Tsuchiya, T. Nishimura and H. Matsuzaki

*1. Department of Psychiatric and Mental Health Nursing, School of Nursing, University of Fukui, Eiheiji, Japan, 2. Life Science Innovation Center, University of Fukui, Eiheiji, Japan

新生児臍帯血中のアラキドン酸由来のジヒドロキシ脂肪酸が自閉スペクトラム症の症状と社会性適応機能に関連する : 浜松母と子の出生コホート研究

【目的】自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) は、多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid : PUFA) におけるオメガ6とオメガ3の総比率が高いなど、脂質代謝の異常と関連している。PUFAはシトクロム P450 (cytochrome P450 : CYP) によってエポキシ脂肪酸に代謝され、その後、可溶性エポキシド加水分解酵素によってジヒドロキシ脂肪酸が生成される。この研究では、臍帯血中の PUFA 代謝物濃度と、子どもの ASD 症状および適応機能との関連を調べた。【方法】この前向きコホート研究では、臍帯血を使用して CYP 経路の PUFA 代謝物を定量化した。自閉症診断観察尺度第2版 (Autism Diagnostic Observation Schedule : ADOS-2) と Vineland 適応行動尺度第2版 (Vineland Adaptive Behaviors Scales, Second Edition : VABS-II) を使用して、子どもの6歳時の ASD 症状および適応機能を評価した。分析に200名の子どもとその母親が含まれた。【結果】アラキドン酸由来のジオールである 11,12-diHETrE は、ADOS-2 で測定した重症度スコアにおける ASD 症状の重症度と、VABS-II で評価された社会化領域の障害に影響を与えることがわかった (それぞれ $P=0.0003$, $P=0.004$)。11,12-diHETrE の高レベルは ASD 症状の社会的感情に影響を与え ($P=0.002$)、8,9-diHETrE の低レベルは反復的/制限的行動に影響を与えた ($P=0.003$)。diHETrE と ASD 症状の関連は、特に女兒で特異的であった。【結論】これらの知見は、胎生期の diHETrE 動態が、出生後の子どもの発達軌跡において重要であることを示唆している。生体内の神経発達におけるジオール代謝物の役割は完全に解明されておらず、この研究結果は diHETrE の役割と ASD 病態生理に関する重要な洞察を提供する。

斜めに走る枝に、逆さにぶらさがった青い鳥。長い尾をもち、その腹部には、わずかに赤い縁取りのある、黒い目のような模様が見える。鳥に詳しい人、あるいはアルフレッド・ウォレスの名著『マレー諸島 オランウータンと極楽鳥の島』を読んだことがある人ならおわかりだろう、ここに描かれているのは、アオフウチョウのオスが、求愛ダンスをしている時のシーンだ。「幻の極楽鳥」と呼ばれることもあるその鳥は、求愛ダンスの時、普段は閉じている飾り羽を拡げる。そうすることによって、腹部の模様が見えるのである。しかもそれが木からぶらさがってなされること、そして長い尾がカーブを描くことで、全体は鳥とは思えない独特の形となっている。

作者のミルカは、このアオフウチョウのような色鮮やかな鳥を、色鉛筆でヴィヴィッドな色彩で描く。そんな彼女の作品の最大の特徴は、その背景だ。その色調は、鳥の鮮やかさに比べると全体にソフトである。そして、そのソフトである理由を探そうと目をこらしてみると、その背景が、無数の音符が敷き詰められることによって構成されていることに気づくだろう（枝の一部分がそうなっているように、音符を描かず紙の白を残すことで、木の枝の模様を表しているのも見逃せない）。その音符はどんな音を表しているのだろうか。きっと、鳥の声や、羽ばたきの音だけではないだろう。風の音、葉ずれの音、近くにきついているであろう虫の羽音、あるいはかつてそこにあったであろうなにかの音など、それら無数の音符は、この世界が音とともにできていることについて考えさせてくれる。ともすれば絵画は、視覚芸術であることもあって、世界が光とともにあることを強く感じさせてくれるメディアであるが、ミルカの作品は、世界の存在の仕方はそれだけではないことを教えてくれるのだ。

ミルカは大阪の福祉施設の YELLOW に所属して制作している。ヘッドホンでアニメソングを大音量で聴きながら絵を描くそうだ。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

タイトル：アオフウチョウ

作者：ミルカ

技法・素材：ペン，色鉛筆，紙

制作年：2017年

サイズ：400×585 mm

写真提供：YELLOW

