

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 79 (1) は, 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。

Regular Article

Effects of online high-definition transcranial direct current stimulation over left dorsolateral prefrontal cortex on predominant negative symptoms and EEG functional connectivity in patients with schizophrenia : a randomized, double-blind, controlled trial
T-C. Yeh, Y-Y. Lin, N-S. Tzeng, Y-C. Kao, Y-A. Chung, C-C. Chang, H-W. Fang and H-A. Chang*

*1. Department of Psychiatry, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, 2. Department of Chemical Engineering and Biotechnology, National Taipei University of Technology, Taipei, Taiwan

統合失調症患者における優勢な陰性症状と脳波の機能的結合に対する左背外側前頭前皮質へのオンライン高精度経頭蓋直流電流刺激の効果：無作為化二重盲検対照試験

【目的】統合失調症は、発動性障害やアンヘドニアなどの持続的な陰性症状を特徴とする、消耗性の精神疾患である。現在のところ、これらの症状に有効な治療法は存在しない。そこで、本研究では、二重盲検無作為化偽処置対照試験デザインを用いて、オンライン高精度経頭蓋直流電流刺激（オンライン HD-tDCS）が統合失調症の陰性症状の改善に有効であるかどうかを評価することを目的とした。【方法】統合失調症患者 59 名を無作為に選出し、左背外側前頭前皮質に対し、HD-tDCS または

偽処置のどちらかを適用した。結果は、陰性症状の評価尺度である Positive and Negative Syndrome Scale Factor Score for Negative Symptom (PANSS-FSNS) の変化によって測定した。正確な低分解能電磁トモグラフィーを使用して機能的結合性を評価した。【結果】平均年齢 43.36 歳, 女性 50.84% を含む 59 名の被験者全員が試験を完了した。治療企図解析では、偽処置を受けた患者と比較して、HD-tDCS の能動的処置を受けた患者のほうが PANSS-FSNS スコアの改善が大きかった。その差は、介入後, 1 週間後, 1 ヶ月後の追跡調査でそれぞれ 2.34 (95%信頼区間 (confidence interval : CI), 1.28~3.40), 4.28 (95%CI, 2.93~5.62), 4.91 (95%CI, 3.29~6.52) であった。頭皮のヒリヒリ感は、偽処置群 (10.3%) よりも能動的処置群 (63.3%) でより多くみられた。さらに、HD-tDCS はデフォルトモードネットワーク内のデルタ帯域結合の減少と関連していた。【結論】HD-tDCS は、オンライン機能的ターゲティングと組み合わせることで、統合失調症患者の陰性症状を効果的かつ安全に改善することができる。

Regular Article

Copy number variations in *RNF216* and postsynaptic membrane-associated genes are associated with bipolar disorder : a case-control study in the Japanese population

M. Nakatochi*, I. Kushima, B. Aleksic, H. Kimura, H. Kato, T. Inada, Y. Torii, N. Takahashi, M. Yamamoto, K. Iwamoto, Y. Nawa, S. Iritani, N. Iwata, T. Saito, K. Ninomiya, T. Okochi, R. Hashimoto, H. Yamamori, Y. Yasuda, M. Fujimoto, K. Miura, K. Ohi, T. Shioiri, K. Kitaichi, M. Itokawa, M. Arai, M. Miyashita, K. Toriumi, T. Takahashi, M. Suzuki, T. A. Kato, S. Kanba, H. Horikawa, K. Kasai, T. Ikegame, S. Jinde, T. Kato, C. Kakiuchi, B. Yamagata, S. Nio, Y. Kunii, H. Yabe, Y. Okamura, S. Tadaka, U. Fumihiko, T. Obara, Y. Yamamoto, Y. Arioka, D. Mori, M. Ikeda and N. Ozaki

*Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Science, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

RNF216 およびシナプス後膜関連遺伝子のコピー数バリエーションは双極症と関連している：日本人集団における症例対照研究

【目的】双極症 (bipolar disorder : BD) は、躁/軽躁状態と抑うつ状態の交代を特徴とする頻度の高い精神疾患である。シナプス遺伝子のエクソン領域と重なった頻度の稀な病的コピー数バリエーション (copy number variation : CNV) が BD と関連することがわかっている。しかし、BD と関連するシナプス遺伝子の CNV を、エクソン外の領域も含めて網羅的に調査した研究はない。本研究では、シナプス遺伝子と重なる稀な CNV と BD の関係をエクソン領域に限定しないで日本人集団で評価した。【方法】アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法を用いて、BD 患者 1,839 名と対照者 2,760 名の CNV を検出した。シナプス遺伝子オントロジーデータベースを使用して、シナプス遺伝子と重なった稀な CNV を特定した。遺伝子単位で解析を行い、BD 群と対照群で CNV の頻度を比較した。また、BD と関連するシナプス遺伝子セットも探索した。有意水準は、偽発見率 10% に設定した。【結果】*RNF216* 遺伝子が、BD と有意に関連していた (オッズ比 = 4.51 (95% 信頼区間 = 1.66 ~ 14.89), 偽発見率 10% 未満)。 *RNF216* に対応する BD 関連 CNV は、7p22.1 微小重複症候群の最小臨界領域とも部分的に重なっていた。シナプス後膜の不可欠な構成要素 (Gene Ontology : 0099055) は、BD と有意に関連していた。この遺伝子セットに含まれる *GRM5* のイントロン領域と重なった CNV は、患者群と対照群間で名目上の有意な関連を示した ($P < 0.05$)。【結論】われわれは、*RNF216* とシナプス後膜関連遺伝子と重なった CNV が

BD のリスクに寄与する証拠を示した。これらの結果は BD の病態生理の理解に貢献する。

Regular Article

AST-001 versus placebo for social communication in children with autism spectrum disorder : A randomized clinical trial

H-W. Kim*, J-H. Kim, U. S. Chung, J. I. Kim, S-h. Shim, T. W. Park, M-S. Lee, J-W. Hwang, E-J. Park, S-K. Hwang and Y-S. Joung

*Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, South Korea

自閉スペクトラム症児の社会的コミュニケーションに対する AST-001 とプラセボの比較：ランダム化比較試験

【目的】本研究では、小児の自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) の中核症状に対する AST-001 の有効性を検討した。【方法】この第 2 相臨床試験は、ASD を有する 2 ~ 11 歳の小児を対象とした 12 週間のプラセボ対照本試験と、12 週間の延長試験、および 12 週間の追跡調査から構成される。本試験中では、参加者を高用量群、低用量群、プラセボ-高用量対照群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。プラセボ-高用量対照群には、本試験期間中はプラセボが投与され、延長試験期間中は高用量の AST-001 が投与された。あらかじめ設定した主要評価項目は、Korean Vineland Adaptive Behavior Scales II (K-VABS-II ; 韓国語版 Vineland-II 適応行動尺度) の適応行動複合 (Adaptive Behavior Composite : ABC) スコアのベースラインから 12 週目までの平均変化であった。【結果】登録された 151 名の参加者のうち、144 名が本試験を、140 名が延長試験を、135 名が追跡調査を完了した。ベースライン時と比較した 12 週目の K-VABS-II ABC スコアの平均は、プラセボ-高用量対照群と比較して高用量群で有意に増加した ($P = 0.042$)。12 週目の平均 CGI-S スコアは、プラセボ-高用量対照群と比較して、高用量群 ($P = 0.046$) および低用量群 ($P = 0.017$) で有意に低下した。延長期間中、プラセボ-高用量対照群の K-VABS-II ABC スコアおよび CGI-S スコアは、高用量 AST-001 投与後に急速に変化し、24 週目には高用量群のスコアに追いついた。AST-001 の忍容性は良好で、安全性に関する懸念はなかった。最も多かった薬物有害反応は下痢であった。【結論】今回の結果は、ASD の中核症状に対する AST-001 の有効性を示す予備的証拠となる。

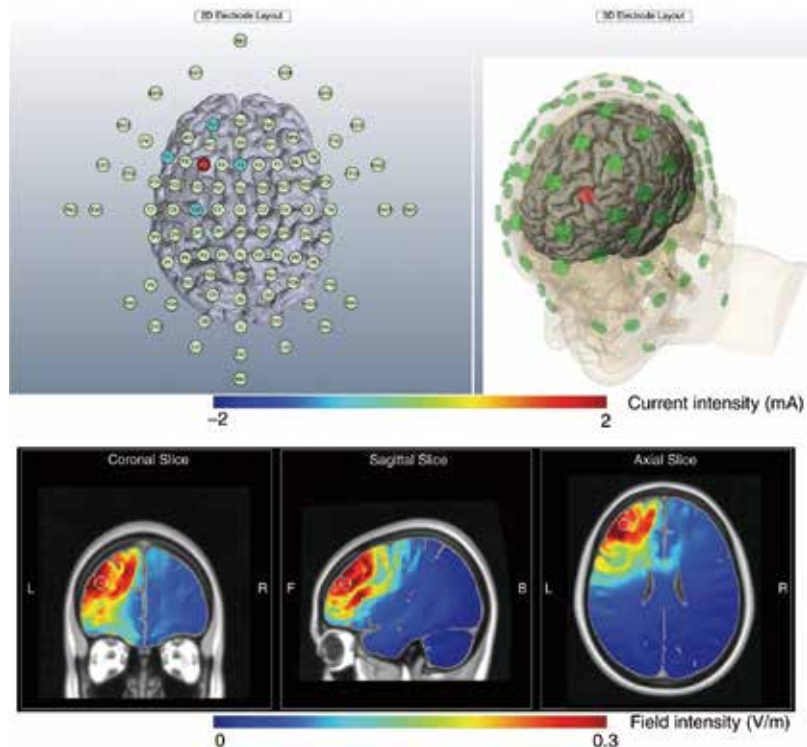


Figure 1 The upper panel represents the 2D and 3D electrode layout of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) with the high-definition 4×1 electrode montage. According to the International 10-10 electroencephalogram electrode position, the anode (red) was placed at F3 (current intensity : +2 mA) and the cathodes (cyan) were placed at Fp1 (−0.5 mA), Fz (−0.5 mA), C3 (−0.5 mA), and F7 (−0.5 mA). The lower panel depicts the electric field simulation for the anode (red) F3. The figure was created using HD-Explore software (Soterix Medical).

(出典：同論文，p.4)

Regular Article

Risk of subsequent Parkinson's disease among patients with bipolar disorder or major depression : A nationwide longitudinal study in Taiwan

M-H. Huang*, C-M. Cheng, J-W. Hsu, Y-M. Bai, T-P. Su, C-T. Li, S-J. Tsai, Y-L. E. Chan and M-H. Chen

*1. Department of Psychiatry, Taipei Veterans General Hospital, Yuanshan and Suao Branch, Ilan, Taiwan, 2. Division of Psychiatry, Faculty of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, 3. Institute of Brain Science, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan, 4. Department of Psychiatry, General Cheng Hsin Hospital, Taipei, Taiwan

双極症またはうつ病患者のパーキンソン病発症リスク：台湾における全国縦断的研究

【目的】双極症 (bipolar disorder : BD) とうつ病はパーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) 発症リスクの上昇と関連しているとされているが³、関連する危険因子や向精神薬を考慮しながら BD 患者とうつ病患者の PD 発症リスクを直接比較した研究はほとんどない。【方法】台湾国民健康保険研究データベースを用いて、2001 年から 2009 年の間に BD 患者 21,186 名、うつ病患者 21,188 名、対照 42,374 名を登録し、2011 年末まで追跡した。追跡期間中に PD を発症した個人を同定した。Cox 回帰モデルを用いて、人口統計学的因子、併存疾患、向精神薬使用で調整した PD 発症のハザード比 (hazard ratio : HR) を解析した。【結果】BD 患者 (HR 8.63, 95%信頼区間 (confidence interval : CI) 6.35~11.72) およびうつ病患者 (HR 5.68,

95%CI 4.15~7.78) はいずれも、対照群と比較してその後のPDのリスクが高かった。BD患者はうつ病患者と比較して、その後のPDのリスクが51%増加した。抗てんかん薬による気分安定薬の長期投与は、晩発性BDでチャールソン併存疾患指数スコアが高い患者におけるPDリスクの上昇と関連していた。リチウムはPDリスクの増加とは関連していなかった。【結論】本研究は、対照群と比較してBDおよびうつ病患者におけるPDリスクの上昇を強調しており、BD患者が最もリスクが高い。向精神薬とBDにおける神経変性過程との複雑な相互作用を解明し、治療戦略を最適化し、患者の転帰を改善するためには、さらなる研究が必要である。

Regular Article

Rare nonsynonymous germline and mosaic *de novo* variants in Japanese patients with schizophrenia

Y. Watanabe*, M. Nishioka, R. Morikawa, S. Takano-Isozaki, H. Igeta, K. Mori, T. Kato and T. Someya

*1. Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan, 2. Department of Psychiatry, Uonuma Kikan Hospital, Niigata, Japan

日本人統合失調症患者における稀な非同義の生殖細胞系列およびモザイクデノボ変異

【目的】全エクソームシーケンス (whole-exome sequencing: WES) 研究により、生殖細胞系列デノボ変異 (germline *de novo* variant: gDNV) が統合失調症の遺伝的病因に寄与していることが明らかになった。しかし、モザイクDNV (mosaic *de novo* variant: mDNV) の統合失調症リスクへの寄与についてはまだ解明されていない。本研究では、日本人集団において統合失調症の遺伝的病因に寄与するgDNVsとmDNVsを系統的に調べた。【方法】67家系における統合失調症患者73名の高深度WES (深度: 460×) とその両親134名のWES (深度: 116×) を実施した。優先順位付けされた稀な非同義gDNVおよびmDNV候補は、それぞれサンガーシーケンスおよび超高深度標的アンプリコンシーケンス (深度: 71,375×) を用いて検証された。次に、gDNVとmDNVのGene Ontology解析を行い、生物学的知見を得た。最後に、精神疾患および神経発達障害の既知のリスク遺伝子におけるDNVを選択した。【結果】62個のgDNVと98個のmDNVが同定された。mDNVのGene Ontology解析では、生物学的経路の候補としてアクチンフィラメントとアクチン細胞骨格が挙げられた。既知のリスク遺伝子には8つのDNVが存在した。すなわち、AKAP11とCUL1のサプライズ領域gDNV、SHANK1のフレームシフトgDNV、SRCAPのミスセンスgDNV、CTNNB1、GRIN2A、TSC2のミスセンスmDNV、ZFHX4のナンセンスmDNVである。【結論】この結果は、稀な非同義gDNVおよびmDNVが統合失調症の遺伝的病因に寄与している可能性を示唆している。これは統合失調症トリオにおけるmDNVの最初の報告であり、mDNVが統合失調症の病態に関連する可能性を示すものである。

1968年福島県生まれ。絵は小学生の頃から描いているという。1997年、すなわち29歳のときに福祉施設に入所してから、制作の頻度がアップした。現在は自宅から事業所に通いながら制作を続けている。

青木の作品は基本的に具象画だ。そのモチーフは幅広い。たとえば人物、なかでもちよつと昔の大衆歌謡曲の歌手や女優、そしてプロレスラーがよく出てくる。プロレスラーはむしろヒール役を好んでいるようである。動物は、ネコや犬など。ゴジラを描くこともある。そうした生き物以外にも、山の風景や花を描くこともある。彼が住んでいる地域は福島県でも内陸のほうで、晴れた日には山脈がよく見える。

人間やネコなどの動物を描く場合、正面性（frontality）が強くなる場合が多い。ともすれば、顔を正面から描く絵は左右対称性（symmetry）を強調しがちである。宗教画を思い出せばわかるように、そうすることによって描かれた対象の崇高さや聖性を際立たせるのである。青木の作品にもそうした超越性が漂うが、独自性もある。それは、きつと観察に基づくのであろうが、左と右がきちんと違うのだ。その差異は、特に目のあたりに顕著である。このネコの絵でも、目の形も違えば、その「中」も違う。眼球の中を少しカラフルな抽象画のように描くのは、青木の特徴である。また、人物を描くときには、目の周りが、いわゆるゴシック風の黒いアイシャドウのように描かれる時もある。そうすることで、そこに描かれている人間の超越性は、かなり複雑であることが仄めかされる（彼がプロレスではヒール役を好んで描くことが思い出されるだろう）。

そんな青木の作品は、2018年から2019年にかけてパリのモンマルトルのHalle Saint Pierreで開催された「アール・ブリュット・ジャポネⅡ」展でメインヴィジュアルに選ばれ、カタログの表紙を飾った。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

タイトル：ネコ

作 者：青木 尊

技法・素材：厚紙、ボールペン、油性ペン、水性ペン

制作年：不明

サイズ：305×443 mm

