

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 79 (3) 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

Whole-genome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder trios

S. Furukawa*, I. Kushima, H. Kato, H. Kimura, Y. Nawa, B. Aleksic, M. Banno, M. Yamamoto, M. Uematsu, Y. Nagasaki, T. Ogi, N. Ozaki and M. Ikeda

*Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

日本人の自閉スペクトラム症患者・両親の全ゲノムシーケンス解析

【目的】自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) は, 遺伝的基盤の強い, 遺伝的および表現型的に多様な神経発達症である。本研究は, 日本人 ASD 患者・両親で初めての包括的な全ゲノムシーケンス (whole-genome sequencing : WGS) 解析を実施し, 病的バリエーションの臨床的意義を解明し, ASD の病理理解を深めることを目的とする。【方法】57 組の日本人 ASD 患者とその両親に対して WGS を実施し, 一塩基バリエーションから構造バリエーション (structural variant : SV), ショートタンデムリピート (short tandem repeat : STR), ミトコンドリアバリエーション, ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score : PRS) を調査した。【結果】観察された表現型を説明する病的バリエーションの候補が, 全体で 18 名 (31.6%), 知的発達症 (intellectual developmental disorder : IDD) を併存する

23 名中 10 名 (43.5%) で同定された。PTEN, CHD7, HNRNP2 の *de novo* 変異が遺伝カウンセリングにつながった患者において同定され, これらの患者は過去に報告された表現型を示した。そのなかには重度の IDD と大頭症を伴う ASD 患者で PTEN L320S をもつ症例が含まれていた。AlphaFold3 を使った蛋白質構造解析により, PTEN 内の分子内相互作用の阻害が示唆された。SV 解析では, ARHGAP11B と TMLHE の欠失が同定された。脳炎と知的機能低下の既往歴のある ASD 患者で, *de novo* の病的ミトコンドリアバリエーションが同定された。ナンセンス変異とミスセンス変異 (Missense badness, PolyPhen-2, Constraint > 1) をもつ遺伝子の GO エンリッチメント解析では, 「成長の調節」と「ATP 依存性クロマチンリモデリング活性」との関連が示された。STR と PRS の解析では報告すべき結果は得られなかった。【結論】ASD の包括的な遺伝的構造と表現型を特徴づけることは, その複雑な生物学を解明するための基本的なステップである。

Regular Article

Identifying Distinct Developmental Patterns of Brain Complexity in Autism : A Cross-Sectional Cohort Analysis Using the Autism Brain Imaging Data Exchange

I-J. Chi*, S-J. Tsai, C-H. Chen and A. C. Yang

*Institute of Brain Science, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

自閉スペクトラム症における脳の複雑性の特徴的な発達パターン
の特定 : 自閉スペクトラム症脳画像データ交換を用いた横断
コホート分析

【目的】自閉スペクトラム症の特性は、発達段階によってさまざまな行動を伴う神経多様性を示す。神経活動のダイナミクスを示す脳の複雑性理論は、時間の経過に伴う自閉スペクトラム症の特性の進化を解明する可能性がある。本研究では、小児期から成人期までの自閉スペクトラム症者の脳の複雑性のパターンについて調査した。【方法】ABIDE I (Autism Brain Imaging Data Exchange: 自閉スペクトラム症脳画像交換) データセットに含まれる、6歳から30歳までの1,087名の自閉スペクトラム症者と神経健常者の機能的磁気共鳴画像データを分析した。ボクセル分割のための自動化された解剖学的ラベリングテンプレートを用いて、90の脳領域間における脳の複雑性を測定するためにサンプルエントロピーを計算した。参加者を、部分的に重複を伴うスライディング年齢ウィンドウを用いてグループ分けした。両群の脳全体および脳領域における平均的な脳の複雑性を年齢カテゴリー間で評価した。一般化関連プロットを用いてクラスター解析を行い、発達の複雑さの軌跡が類似している脳領域を特定した。最後に、脳領域の複雑さと自閉スペクトラム症の特性との関係を調べた。【結果】自閉スペクトラム症者は、思春期に脳全体の複雑性が高まり、小児期と成人期には複雑性が低くなる傾向があり、異なる発達の軌跡を示す可能性があることが示された。しかしこれらの結果は、ボンフェローニ補正後には残っていない。脳領域では2つのクラスターが特定され、それぞれが時間の経過とともに複雑性が変化する独自のパターンを有していた。脳領域の複雑さ、年齢、自閉スペクトラム症の特性との間に相関関係があることも確認された。【結論】本研究により、自閉スペクトラム症者における脳の複雑性の軌跡が明らかになり、自閉スペクトラム症の神経多様性に関する洞察が得られるとともに、加齢に伴う脳の複雑性の変化が、自閉スペクトラム症の動的な性質を示す神経発達学的マーカーとなりうる可能性が示唆された。

Regular Article

Neurobiological fingerprints of negative symptoms in schizophrenia identified by connectome-based modeling

Z. Gao*, Y. Xiao, F. Zhu, B. Tao, Q. Zhao, W. Yu, J. R. Bishop, Q. Gong and S. Lui

*1. Department of Radiology, and Functional and Molecular Imaging key Laboratory of Sichuan Province, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China, 2. Huaxi MR Research Center (HMRR), West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China, 3. Research Unit of Psychoradiology, Chinese Academy of Medical Sciences, Chengdu, China

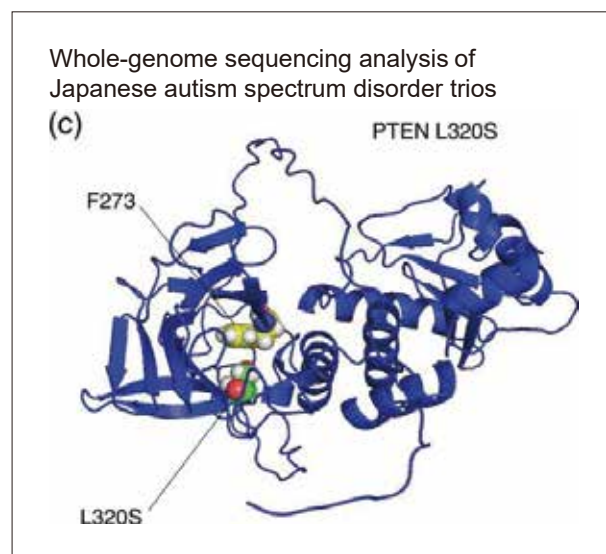


Figure 3 (c) PTEN L320S inhibits intramolecular interactions.(c) Tertiary structure of PTEN predicted using AlphaFold3 (B: wild type [WT], C: L320S). L320/L320S and F273 are shown as spheres.

(出典：同論文, p.92)

コネクトームベースのモデリングにより統合失調症陰性症状の神経生物学的な指紋（フィンガープリント）を特定する

【目的】統合失調症の精神病理学の中心的な要素である陰性症状は、長期的な機能予後に有害な影響を及ぼす。しかし、陰性症状の根底にある神経生物学的メカニズムはいまだ十分に解明されておらず、そのため新たな治療介入の開発には限界が生じている。本研究では、統合失調症における陰性症状特有の神経指紋（ニューラル・フィンガープリント）を特定することを目的とした。【方法】薬物未投与初回エピソード統合失調症（first-episode drug-naïve schizophrenia: DN-FES）の大規模サンプル（ $n=132$ ）で得られた安静時機能的結合データに基づき、交差検証を用いたコネクトームベースの予測モデリング法（connectome-based predictive modeling: CPM）を適用し、陰性症状の重症度を予測する機能的ネットワークを特定した。次に、特定したネットワークの一般化可能性を、40例のDN-FESの独立したサンプルで検証した。【結果】意欲（内側前頭葉、皮質下、感覚運動）、認知（デフォルトモード、前頭頭頂葉、内側前頭葉）、エラー処理（内側前頭葉、小脳）に関与するネットワーク内およびネットワーク間で、陰性症状の予測を有意に促進する結合パターンを特定した（ $\rho=0.28$, $MSE=81.04$, $P=0.012$ ）。特定されたネットワークは、独立した検証サンプルにおける陰性症状についても予測した（ $\rho=0.37$, P

=0.018)。重要な点はこの予測モデルが症状に特有であり、人口統計上の特徴や検証戦略の潜在的影響を考慮しても堅牢であることである。【結論】本研究は、統合失調症における陰性症状特有の神経基質として包括的なネットワークモデルを発見し検証したものであり、陰性症状に対する標的治療戦略を開発するにあたり、新たな、かつ包括的な視点を提供するものである。

Regular Article

Second-generation antipsychotic-induced dystonia : Analysis using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database

T. Ebina*, K. Iwamoto, M. Ando and M. Ikeda

*Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

第二世代抗精神病薬によるジストニア : PMDA 医薬品副作用データベースを用いた解析

【目的】本研究は、第二世代抗精神病薬 (second-generation antipsychotic : SGA) におけるジストニアのリスクの比較、性別の影響、およびジストニアの発現までの期間とその転帰との関係を探索することを目的とした。【方法】2004 年 4 月から 2023 年 11 月までの独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) 医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER) のデータを解析した。クロザピンを除く経口 SGA が含まれる症例を抽出した。SGA 間および性別間での報告割合を評価するためにオッズ比を用い、ジストニアの発現までの期間の中央値および四分位範囲 (interquartile range : IQR) を解析した。また、ジストニアの発現までの期間と転帰との関係を調べるために受信者動作特性 (receiver operating characteristic : ROC) 曲線による解析を行った。【結果】経口 SGA が含まれる 9,837 例を抽出した。ルラシドンは、リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、オランザピンよりも有意に高いジストニア報告割合と関連していた。アリピプラゾールに関連するジストニアの報告割合は、パリペリドンおよびリスペリドンより低いが、クエチアピンおよびオランザピンより高かった。女性は男性に比べてジストニアの報告割合が有意に高かった。経口 SGA によるジストニアの 148 例では、発現までの期間の中央値は 125 日 (IQR : 19.75, 453.25 日) であった。転帰を「回復」「軽快」、および「未回復/後遺症あり」の 3 群に分けると、転帰が不良な群に比べ、転帰が良好な群では発現までの期間が短かった。ROC 曲線では、転帰を識別する閾値

は 91.5 日であり、感度 71.7%, 特異度 69.9% であった。【結論】ジストニアのリスクは SGA 間および性別間で異なる可能性がある。SGA によるジストニアは遅発性として現れることが多い。

Regular Article

Digital phenotyping of social functioning and employment in people with schizophrenia : Pilot data from an international sample

E. Lane, L. Gray, D. Kimhy, D. Jeste and J. Torous

*Division of Digital Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA

統合失調症患者における社会機能と雇用のデジタル表現型解析 (デジタルフェノタイピング): 国際サンプルからのパイロットデータ

【目的】統合失調症患者では、社会機能が著しく損なわれている。主要な臨床転帰として、社会機能を評価するには、その動的な性質を捉えることができる適切な測定ツールを必要とする。スマートフォン技術を用いて生態学的に有効な大量のデータを収集するデジタル表現型解析 (デジタルフェノタイピング) は、このような側面を捉えることができる可能性がある。われわれは、一般的な社会機能の計測の代用として、GPS、加速度計、画面の起動などのデジタルデータの実現可能性を調べた。【方法】統合失調症患者 62 名を対象に、1 年間にわたるスマートフォンおよび臨床評価を行い、通常の最小二乗法アプローチを用いてデジタル信号と過去の社会機能尺度 (social functioning scale : SFS) 得点を比較することにより、現在の SFS スコアおよびサブドメイン値を予測した。興味深い結果だったのは現在の SFS であり、デジタルデータ (アクティブおよびパッシブ) の容量と以前の SFS スコアを比較して SFS スコアを予測した。【結果】全体として、サブスケールモデルの成績 (RMSE スコアで測定) は高い順に以下の通りであった : (i) 就労, (ii) 社会参加, (iii) 対人行動, (iv) レクリエーション, (v) 向社会的活動, (vi) パフォーマンス, (vii) コンピテンス。デジタルデータは特に、就労 ($R^2=0.746$, 平均二乗誤差 (mean squared error : MSE) = 1.663) と社会参加 ($R^2=0.710$, MSE = 2.318) のサブドメインのスコアを予測する能力が高かった。【結論】デジタルフェノタイピングは、ある種の社会機能測定の代用として機能する能力をもつ可能性がある。今後の研究では、社会機能を測定するためのデジタルフェノタイピングの信頼性と妥当性を確立し、社会機能のどのサブドメインをデジタルで測定するのが最適かを探ることに重点をおくことで、このパイロットデータを発展させるべきである。

昆の作品のモチーフは人の顔だ。円形や四角に近い丸などさまざまな形の輪郭の中に、目と鼻と口とが描かれる。鼻がない場合もあるし前髪が加わる場合もある。口の表情もさまざまで、歯を見せて笑っているように見えるものもある。顔は正面を向いているけれども、絵の軸線に対する方向は一樣ではない。大きさもさまざまだ。そうした多種多様な顔が、ある部分は間をあけて、ある場所では何層にも重なって描かれる。

昆の制作を見ていた人の話によると、顔がより重なって描かれるのは、イーゼルに立てて描いた際には画面の中央部分、机に置いて描いた際には画面の縁（つまり手元側）と、手がよく届く範囲だったそうだ。そうやってできあがる密度の粗密が、画面全体に動きを与えている。いたって単純な方法論と癖とのかけあわせによって、オリジナルの作品ができあがっているわけである。

もっとも、昆が描き始めた当初はもっとシンプルだったようだ。彼は、ポケットに小さなノートを入れて歩き、時折、ペンで、円形の輪郭、丸い目、まっすぐな線の鼻によって構成されるシンプルな顔を描いていたという。それが、後述するアトリエが2007年にできて以降は、大きめの画面に描くことが主になった。制作のペースが、そうした絵画の場合は平均年1~2点とそう多くはないのも特徴である。

昆はスケッチブックに描いた顔について「Xさんの顔を描いた」とスタッフに報告することがあったという。そうした事実を踏まえると、画面上に集積している人の顔それぞれは、本来、別個の名前をもつ個人だと考えるべきなのかもしれない。だが、たとえそうだととしても、昆の手によって、固有の表情はあるけれども名前を剝奪された個人という存在に置き換えられてしまっているのは事実だし、そうした人間の集まり＝群衆として見えるのも間違いない。ここから、「実存は本質に先立つ（L'existence précède l'essence）」というサルトルによる実存主義のコンセプトを思い出してしまうのは私だけではないだろう。

昆は、岩手県にある福祉施設が運営するアトリエで制作をしていた。おもしろいのは、アトリエの下の階（地上階）には小さな展示スペースがあることだ。だから、展示スペースがそこにあることをなんらかの形で知って作品を見に来た人も、希望すれば、それをつくった人たちの制作風景を見られるのである。昆もそこで制作をしていたのだが、惜しくも2013年1月に亡くなってしまった。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

作 者：昆 弘史
技法・素材：木製パネル、
水彩紙、マーカー、ボールペン、
クレヨン、アクリル絵具

左の作品

タイトル：人
制作年：2005 年
サイズ：1,455×1,120 mm

右の作品

タイトル：人
制作年：2011 年
サイズ：1,620×1,303mm

