

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 79 (7) は, Regular Article が 6 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

Association of impaired olfactory identification with prevalent mild cognitive impairment and regional brain atrophy : the Hisayama Study

*T. Minohara\*, T. Ohara, T. Nakazawa, N. Hirabayashi, Y. Furuta, M. Shibata, J. Hata, T. Kitazono, T. Nakao and T. Ninomiya*

\*1. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, 2. Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

嗅覚識別低下と軽度認知障害および部位別脳萎縮との関連 : 久山町研究

【目的】地域高齢住民において, 嗅覚識別能と軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) および部位別脳萎縮との関連を評価する。【方法】2017 年から 2018 年にかけて, 認知症のない 65 歳以上の参加者 1,293 名が, 日本語版 4-Item Pocket Smell Test, 認知機能評価, および頭部磁気共鳴画像スキャンを受けた。部位別の灰白質容積 (gray matter volumes : GMVs) および白質病変容積 (white matter lesions volume : WMLV) は, FreeSurfer ソフトウェアを用いて算出した。嗅覚識別低下と MCI の存在, および部位別 GMVs または WMLV との関連は, それぞれロジスティック回帰分析および共分散分析によっ

て推定した。また, 嗅覚識別低下と GMVs との関連について, 関心領域を設定しないボクセル・ベース・モルフォメトリー (voxel-based morphometry : VBM) 解析を用いた評価も実施した。【結果】嗅覚識別低下のある参加者は, ない参加者と比較して MCI を有するリスクが有意に高かった (オッズ比 1.99 (95%信頼区間 1.36~2.91))。FreeSurfer 解析では, 嗅覚識別低下のある参加者は, ない参加者と比べ, 嗅内野, 下側頭回, 扁桃体, 視床, 海馬, および帯状回の GMVs が有意に小さく, WMLV が有意に大きかった。VBM 解析においても, 嗅覚識別低下は左の嗅内野, 左の扁桃体, 左の海馬, 両側の視床, および両側の梁下野の容積低下と有意に関連した。【結論】われわれの研究結果は, 嗅覚識別低下を有する高齢者においては, 神経変性, WMLV, およびそれに続く認知機能障害の程度を反映している可能性があり, このことは認知機能と脳の変化を評価する必要があることを示唆している。

## Regular Article

Predictive value of kynurenine pathway metabolites in the severity of patients with obsessive-compulsive disorder

*H. H. Alp\*, F. Kurhan and H. İ. Akbay*

\*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Van Yuzuncu Yil, Van, Turkey

強迫症患者の重症度におけるキヌレニン経路代謝物の予測的価値

【背景】強迫症 (obsessive-compulsive disorder : OCD) は, 繰り返される思考や行動を特徴とする精神疾患である。キヌレニン経路は, 精神疾患との関連性が指摘されることが増えてきている。本研究では, 重症度が異なる強迫症患者における, セ

ロトニンやトリプトファンなどのキヌレニン経路代謝物の予測的価値を調査することを目的とした。【方法】この研究には、強迫症患者 150 名と健康な対照者 30 名が参加した。エール・ブラウン強迫観念・強迫行為評価尺度 (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale : Y-BOCS) のスコアに基づき、患者を軽度から中程度、重度、極度の重度に分類した。酵素結合免疫吸着測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) を用いて、血清中のセロトニン、トリプトファン、キヌレニン、キヌレン酸、インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ (indolamine 2,3-dioxygenase : IDO), トリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ (tryptophan 2,3-dioxygenase : TDO), 3-ヒドロキシキヌレニン、キノリン酸、ピコリン酸の濃度を測定した。ロジスティック回帰分析および receiver operating characteristic (ROC) 分析を行い、これら調査対象の強迫症の重症度に対する予測的価値を評価した。【結果】健常者と比較して、OCD 患者ではセロトニンおよびトリプトファンのレベルが著しく減少していた。一方、キヌレニン経路代謝物の血清レベルは、OCD 患者で重症度とともに増加していた。ROC 解析の結果、セロトニン、トリプトファン、およびキヌレニン経路代謝物は、健常者と OCD 患者を区別する際に高い area under the curve (AUC) 値を示した。一方、キヌレニンとトリプトファンは、疾患の重症度を区別する際に高い AUC 値を示した。【結論】この研究は、OCD の病態生理におけるキヌレニン経路の役割を明らかにし、キヌレニン経路代謝物、特にキヌレニンが、OCD の重症度を診断し区別するために役立つ有用なバイオマーカーとなり得ることを示唆している。これらの知見を確認し、治療上の意義を探るには、さらなる研究が必要である。

## Regular Article

Effectiveness of a mobile application game (NDTx-01) in enhancing social communication skills in adolescents with autism spectrum disorder or social communication disorder : A randomized controlled pilot trial

J. H. Yoo\*, E. Y. Lee, J-W. Lee, H. Kim, S. J. Cho, R. Ju, H. J. Kim, J. Y. Moon, T. Y. Choi, J. Lee, C. Jang, S. H. Park, B. J. Seok and Y-S. Joung

\*Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

自閉スペクトラム症または社会的コミュニケーション症を有する青年における社会的コミュニケーション能力の向上に対するモバイルアプリゲーム (NDTx-01) の有効性 : 無作為化比較

## パイロット試験

【目的】自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) または社会的コミュニケーション症 (social communication disorder : SCD) と診断された若者は、社会的コミュニケーションの困難を経験する。これらの人々に対するソーシャルスキルトレーニング (social skills training : SST) は有効性が実証されているが、その利用はアクセスの制限により依然として限られている。この多施設共同、並行群間、非盲検 (評価者のみ盲検)、無作為化比較パイロット試験では、ASD または SCD と診断された 10~18 歳の患者を対象に、SST を統合したモバイルアプリゲームである NDTx-01 の有効性を評価した。【方法】適格基準を満たした参加者合計 39 名を、無作為に 2 群に割り付けた。対照群は通常治療 (treatment as usual : TAU) を受け、介入群 (intervention (INT) + TAU) は TAU + NDTx-01 を 10 分間、週 5 回、6 週間にわたって受けた。主要評価項目は、韓国の Vineland Adaptive Behavior Scale-II の適応行動複合指標 (adaptive behavior composites : ABC) の変化であった。副次的評価項目は、対人応答性尺度-2 (Social Responsiveness Scale-2 : SRS-2) のスコア、不安レベル、育児ストレスであった。【結果】INT + TAU 群の 1 名が同意を取り下げた。解析には 38 名の患者が残った。TAU 群 (n=19, 男性 18 名, 年齢  $13.58 \pm 2.14$  歳) と比較して、INT + TAU 群 (n=19, 男性 16 名, 年齢  $13.42 \pm 2.36$  歳) は、6 週間後に ABC で有意な改善 (INT + TAU 群  $5.89 \pm 5.61$  vs TAU 群  $1.21 \pm 5.99$ ) を示した ( $P=0.037$ )。さらに、SRS-2 スコアにおいて、限定的な興味および反復行動に関する項目に有意な減少が認められた (INT + TAU 群  $-9.11 \pm 10.26$  vs TAU 群  $-2.89 \pm 7.13$ ) ( $P=0.037$ )。参加者において有害事象は報告されなかった。【結論】モバイルアプリゲームを用いた SST は、ASD または SCD の若年患者において適応機能に対する有効性を示した。NDTx-01 の効果を検証するためには、検出力を見積もったうえでのさらなる確認研究が必要である。【臨床試験登録】この無作為化比較試験は大韓民国、国立医療情報・知識センター、臨床研究情報サービス (Clinical Research Information Service, National Center for Medical Information and Knowledge, Republic of Korea) に登録された (登録番号 : KCT0009140, [https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearch.do?seq=26713&search\\_page=L](https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearch.do?seq=26713&search_page=L))。

## Regular Article

Characteristics of time perception in adolescents with non-suicidal self-injury and psychiatric disorders comorbidity

J. Li\*, Y-J. Wang, X-L. Liu, Y. Zhang, X-N. Zhu, D. Zhao, T-F. Yuan

\*1. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Brain Health Institute, National Center for Mental Disorder, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine and School of Psychology, Shanghai, China, 2. Co-innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong, China

#### 非自殺性自傷と精神症を併存する青年における時間知覚の特徴

【目的】非自殺性自傷 (non-suicidal self-injury : NSSI) は、自殺意図のない自傷行為を特徴とするさまざまな精神疾患と関連して広くみられる行動である。しかし、その神経生物学的根拠や自殺リスクの指標は依然として不明であり、この疾患への介入を妨げている。NSSIは報酬系によって制御されており、報酬系は時間知覚も制御している。本研究の目的は、NSSI患者における時間知覚の特徴を調べ、自殺念慮や自殺行動 (suicidal thoughts and behaviors : STB) を識別する可能性を評価することである。【方法】NSSIと精神症との合併症 (NSSI and psychiatric disorders comorbidity : NPC) 患者 93 名と健常対照者 84 名を対象としたコホート研究を行った。参加者は NPC の青年における時間知覚の特徴を明らかにするため、心理尺度および時間再現課題に取り組んだ。3 ヶ月後に追跡評価を行い、STB の出現を評価した。ロジスティック回帰とノモグラムを用いて、STB に対する時間知覚特性の予測値を検討した。【結果】NPC の青年は、再現比 (duration reproduction ratio : DRR) が低く、変動係数 (coefficient of variation : CV) が高いなど、時間知覚において有意な特徴を示した。特に、ベースライン時の CV の低さは、追跡調査中の STB が生じる確率の高さと関連していた。本研究により、時間知覚が NPC 患者におけるその後の STB のリスクを効果的に予測することが明らかになった。【結論】本研究は、青年期の NPC 患者における時間知覚の特徴を明らかにするものであり、自殺リスクを早期に発見するための新たな行動指標として役立つ可能性がある。この知見は、NSSI の神経生物学的基礎への理解をより深めることに貢献するとともに、有害転帰の早期識別における時間再現課題の可能性を浮き彫りにし、介入戦略に関する新たな洞察を提供するものである。

## Regular Article

Understanding heterogeneity in psychiatric disorders : A method for identifying subtypes and parsing comorbidity

A. Aglinskas\*, A. Bergeron and S. Anzellotti

\*Department of Psychology and Neuroscience, Boston College,

精神疾患における異質性の理解 : サブタイプの同定と併存症の分離に向けた手法

【目的】精神疾患および神経発達症群の多くは異質性を有している。患者にみられる神経異常は、その程度や種類が多様であり、相互に一部重なり合うような異なるサブタイプ (併存症) を生じさせる可能性がある。健常者と共有される疾患に無関係な変動が非常に多いため、疾患に関連する個人差を特定することは困難である。近年、コントラスト条件付き変分オートエンコーダー (Contrastive Variational Autoencoders : CVAE) を用いることによって、疾患に関連する個人差と関連しない個人差が分離できることが示されている。しかし、CVAE が精神医学研究における他の重要な目的——すなわち、疾患のサブタイプの特定や、併存症の分離——にも対応できるかどうかは、まだわかっていない。本研究では、モデルのサイズや必要とされる学習データの量などのハイパーパラメータの違いに着目し、CVAE と他の手法を比較した。また、併存疾患をモデル化するための新しいアーキテクチャを提案し、CVAE の再現性を向上させるための新たな学習手法を検証した。【方法】共有要因と疾患特異的な要因が既知である神経解剖学的 synthetic MRI データを使用し、CVAE と非対立的ベースラインモデルが、疾患サブタイプの検出や、共有ならびに疾患特異的な特徴に沿った併存症の分離において、どのような性能を示すかを検証した。【結果】CVAE モデルは、疾患特異的なグラウンドトゥールースとの相関およびサブタイプ検出の正確さのいずれにおいても、非対立的ベースラインモデルを一貫して上回った。また、CVAE はその新しいアーキテクチャにより、併存疾患における神経解剖学的な部位をうまく分離することにも成功した。さらに、新しい学習手法の導入により、結果のばらつきが最大で 5.5 倍減少した。【結論】本研究は、CVAE が解釈可能な神経マーカーの信頼性の高い検出、疾患サブタイプの同定、ならびに併存症の分離を可能にすることにより、精密精神医学において有用なフレームワークとなり得ることを示している。

## Regular Article

Genome-wide DNA methylation profiles in the raphe nuclei of patients with autism spectrum disorder

K. Iwata\*, K. Nakabayashi, K. Ishiwata, K. Nakamura, Y. Kameno, K. Hata and H. Matsuzaki

\*1. Division of Development of Mental Functions, Research Center for Child Mental Development, University of Fukui,

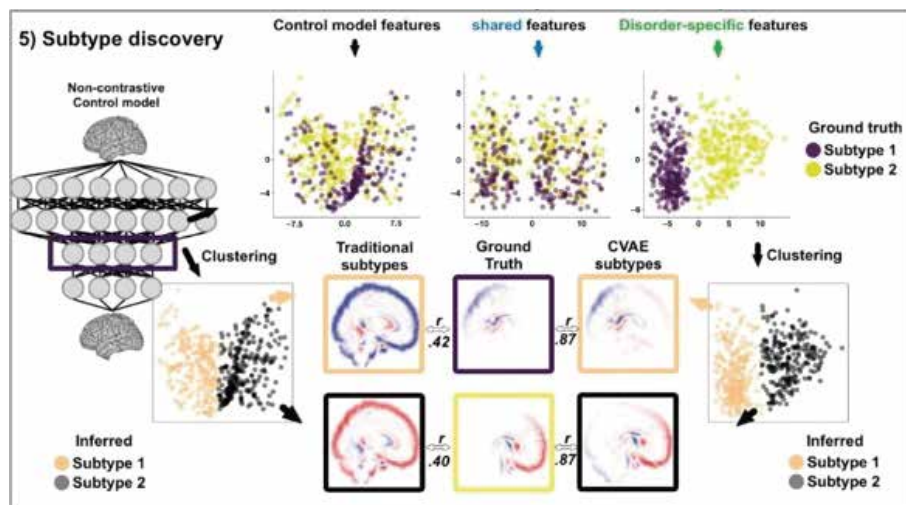


Figure 1 (5) CVAE overview. (5) Subtype discovery. Using CVAE disorder-specific latent spaces allows us to identify disorder-subtypes better than non-contrastive approaches. Scatter plots show that CVAE's disorder-specific latent features differentiate between disorder subtypes while shared & control model latent features do not (Subtype 1 & 2, ground truth). Clustering in the space of CVAE disorder-specific latent features reveals more accurate neuroanatomical loci associated with each subtype compared to clustering using the baseline model's features (Subtype 1 & 2, inferred). CVAE inferred subtypes correlate better with ground truth clusters (subtype 1,  $r = 0.87$ ; subtype 2,  $r = 0.87$ ) than subtypes inferred by baseline model (subtype 1,  $r = 0.42$ ; subtype 2,  $r = 0.40$ ). (出典：同論文, p.408)

Fukui, Japan, 2. Department of Functional Brain Activities, United Graduate School of Child Development, Hamamatsu University School of Medicine, Osaka University, Kanazawa University, Chiba University, and University of Fukui, Osaka, Japan, 3. Laboratory of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

自閉スペクトラム症者の縫線核ゲノムワイド DNA メチル化プロファイル

【目的】自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) は遺伝学的に確固たる基盤を有しているが、その遺伝的複雑性はいまだに解明されていない。近年の研究では、環境因子と DNA メチル化などのエピジェネティック過程が ASD の発症にきわめて重要と示唆されている。本研究では、複数の神経伝達物質を制御し ASD に関与する領域・縫線核背側部 (dorsal raphe : DR) におけるエピジェネティック制御のギャップを、ASD 群と対照群の死後脳の DNA メチル化プロファイル解析によって解明する。【方法】Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Illumina) を用いて、DR 脳領域 (対照群 7 名および ASD 群 5 名) におけるゲノムワイド DNA メチル化プロファ

イルを包括的に解析した。さらに、定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR) を用いて、ASD (対照群 11 名および ASD 群 6 名) におけるメチル化レベルが異なる遺伝子の mRNA レベルを測定した。【結果】ASD 群と対照群の間に異なるメチル化領域 (differentially methylated region : DMR) が認められた。これら DMR は、プロモーター、遺伝子本体、遺伝子間領域など、さまざまなゲノム領域に分布していた。特に、嗅覚関連遺伝子 (例：セロトニンによって制御される *OR2C3*) に高メチル化が認められた。さらに、オートファジーとシナプス機能に関連する遺伝子 *RABGGTB* のプロモーター関連 CpG アイランドの低メチル化が、その発現増加と相関していることも観察された。【結論】本研究の結果は重要なゲノム領域における広範な DNA メチル化変化を明らかにし、ASD の根底にある潜在的メカニズムに光を当てている。SFARI データベースに掲載されていない新たな候補遺伝子として *RABGGTB* が特定されたことは、その重要性をあらためて示すものであり、ASD 診断での役割を探るためにさらなる研究が求められる。本研究は、ASD におけるエピジェネティックな全体像への理解を深め、その病態生理における遺伝因子と環境因子の相互作用を強調するものである。



ここに描かれているのは文楽と呼ばれる、操り人形劇 (puppet theatre) である。江戸時代に大阪で生まれた日本の伝統芸能で、その特徴のひとつは、一人の人形を、(i) 頭部と右手、(ii) 左手と小道具の出し入れ、(iii) 足というように、3人で操ることにある。また、(ii) と (iii) の人は頭部から足下まで黒づくめで顔を見せることはないが、(i) の人は、袴を着て (つまり正装で) 顔を出すことがあることである。つまり文楽では、人形の顔の後ろに、操る人の顔が見えることがあるのだ (人形の顔よりも人の顔のほうが大きい)。

この作品には顔が4つ見える。おそらく煌びやかな着物を着ているように見える、左から2番目と4番目が人形で、残る2つは人形遣いであろう。しかしどれも「絵」になっていることもあって、顔を見る限りでは、人形と生身の人間との区別は難しい。その一方で、4つの顔の表情や形状は、巧みに差異化されている。

文楽のことを知らなかったとしても、この作品は面白い。まずなによりそのカラフルさ。そして、そのカラフルさによって際立たせられるところの余白の美しさ。その際、見逃してならないのは、白い顔もまた (描き方としては) 余白である点である。また全体として見たときには、形 (輪郭) に大らかさが感じられるのに対して、その内部は細やかに、そしてリズムミカルに分割されているのも面白い。

作者の白田は、こうした作品を、PCで検索した画像をプリントアウトしたうえで、それを見ながら描いていく。しかし、構図も密度も色彩も、参照している画像とは全く異なることになる。使うのはペンのみ。黒いペンで全体を描いたうえで、丁寧に、部分の色を描いていく。細いペンを使うので、面を塗るためには何度も繰り返さなければならず、その行為が色面に微細な表情を与える。

白田は1986年生まれ。2006年より工房集に属している。そこは、アトリエやギャラリーを併設した障害者福祉施設で、主に知的障害のある人が通って、仕事として制作をしている。白田は当初、モノクロ (白黒) で虫ばかりを描いていたが、2013年からカラーペンを使って花を描いて以降、作品世界が一気に広がった。花を描いたきっかけは、白田が赤を好きなことを知っていたスタッフの一人が、好きな色で思いっきり描けるように花を描いてみたらと勧めたことにあるそうだ。

保坂健二郎 (滋賀県立美術館)

タイトル：文楽  
作者：白田直紀  
技法・素材：紙、ボールペン  
制作年：2015年  
サイズ：190×270 mm

