

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 80 (3) には、PCN Frontier Review が 1 本、Review Article が 1 本、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。

PCN Frontier Review

The emerging role of the paraventricular thalamic nucleus in bipolar disorder : Lessons from mitochondrial dysfunction

T. Kato*, M. Kubota-Sakashita, Y. Shima and M. Nishioka

*Department of Psychiatry & Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

双極症における視床室傍核の明らかになりつつある役割：ミトコンドリア機能障害からの示唆

双極症は、反復する気分エピソードを特徴とし、強い遺伝的要因を有する精神疾患である。気分安定薬や非定型抗精神病薬が広く用いられているにもかかわらず、有効な治療法は依然として限られており、病態機序の理解が求められている。初期の研究により、双極症患者の脳においてクレアチニン酸の減少およびミトコンドリア DNA (mtDNA) 欠失の増加が明らかとなり、ミトコンドリア機能障害仮説が提唱された。この枠組みでは、mtDNA 変異が Ca^{2+} 緩衝能を障害し、その結果として神経機能障害および気分不安定性が生じると考えられた。これを支持する証拠は、脳画像研究、死後脳研究、遺伝学的研究、細胞を用いた研究、さらにミトコンドリア調節因子に対する治療反応に及んでいる。大規模ゲノム解析では、 Ca^{2+} シグナル伝達およびミトコンドリア-小胞体機能に影響を及ぼす稀なバリア

ントおよび頻度の高いバリエーションの双方が関与していることが示されており、mtDNA 体細胞変異も双極症とミトコンドリア病理との関連をさらに裏付けている。動物モデルおよび iPS 細胞モデルでは、 Ca^{2+} 制御障害の下流効果として神経細胞の過興奮性が共通して認められている。近年の研究は、視床室傍核 (paraventricular thalamic nucleus : PVT) を病理の重要な部位として強調している。PVT はセロトニン系および辺縁系回路を統合し、サリエンスを調節するとともに、変異 *Polg* (mtDNA ポリメラーゼ) マウスにおいて mtDNA 欠失の負荷が最も高い部位である。ヒトでは、単一核 RNA シーケンスにより、双極症において PVT ニューロンが約 50% 減少していることが示されており、PVT において双極症のリスク遺伝子に富む顕著な発現異常が認められ、さらにミクログリアにも追加的な変化が観察されている。神経病理学的研究は、特に高齢発症双極症において、PVT に神経変性所見が存在する可能性を示唆している。これらの知見を総合すると、PVT の病理は双極症の病態生理の中核に位置づけられ、遺伝的リスク、神経細胞の過興奮性、および回路レベルの調節異常を統合する枠組みを提供し、将来の治療戦略の指針となる。

Review Article

How copy number variations shape brain developmental disorders : Unraveling the synaptic puzzle

T. Wang*, K. Trabzonlu, E. F. Jones and Y. A. Syed

*1. Neuroscience and Mental Health Innovation Institute, Hadyn Ellis Building, Cardiff University, Cardiff, UK, 2. School of Bioscience, Cardiff University, Cardiff, UK

コピー数変異が神経発達症群における脳発達を形成する仕組み：

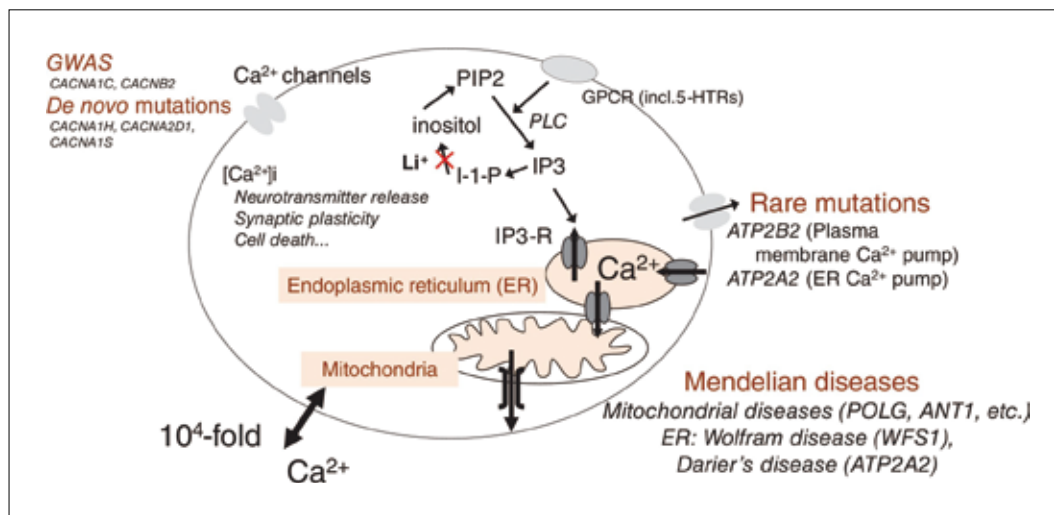


Figure 1 Genetics of bipolar disorder implicates the genes related to intracellular Ca^{2+} signaling. ANT1, adenine nucleotide translocator 1 ; GPCR, G-protein coupled receptor ; 5-HTs, serotonin receptors ; I-1-P, inositol monophosphate ; IP3, inositol triphosphate ; IP3-R, inositol triphosphate receptor ; Li, lithium ; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PLC, phospholipase C ; POLG, polymerase γ .

(出典：同論文，p.160)

シナプスの謎を解き明かす

統合失調症 (schizophrenia : SCZ), 注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD), 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD), 限局性学習症, ならびに知的発達症 (intellectual disability : ID) などの神経発達症群 (neurodevelopmental disorders : NDDs) は, 高い有病率を示す。NDDs に関連する重要な遺伝学的要因の1つとして, コピー数変異 (copy number variation : CNV) が挙げられる。CNV とは, DNA 配列の一部が欠失または重複することによって生じるゲノムの構造的変化である。CNV は NDDs の発症リスクを有意に高めることが知られており, これらの疾患における役割についての研究が近年ますます進められている。CNV は多様な遺伝学的変化を包含するが, 近年の知見から, 学習や行動に不可欠な脳内のシナプス発達および機能といった主要な生物学的プロセスを障害する可能性が示唆されている。本総説では, 遺伝学, 分子生物学, ならびに関連分野の研究成果を統合し, 治療研究の観点を含めて, CNV とシナプス病理との関連を概説する。CNV がどのようにシナプス機能を損なうのかを理解することにより, CNV に関連する神経発達症に対する, より標的化された効果的な治療法への道筋を明らかにする。

Regular Article

Smartphone cognitive behavioral therapy for prevention of

depressive symptoms in patients with recurrent pregnancy loss : an exploratory decentralized, parallel-group, multicenter, open, individually randomized, fully factorial trial

S. Ogasawara*, M. Ashio, Y. Yano, A. Otani, C. Banno, S. Goto, T. Kitaori, H. Yoshihara, K. Aoki, H. Noma, T. A. Furukawa and M. Sugiura-Ogasawara

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

不育症患者における抑うつ症状の予防のためのスマートフォン認知行動療法：探索的分散型，並行群間，多施設共同，非盲検個別ランダム化，完全要因比較試験

【目的】 目的は, これまで研究が不足していた不育症 (recurrent pregnancy loss : RPL) 患者における抑うつや不安に対するスマートフォン認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT) を用いた介入の予防的効果を, 探索的に検討することである。【方法】 本研究は, 探索的分散型, 並行群間, 多施設共同, 非盲検個別ランダム化, 完全要因比較試験である。合計 432 名の不育症患者を無作為化し, 同意後 2 週間以内にアプリケーションの心理教育コンポーネントを完了した患者を対象とした。5 つの CBT コンポーネント (セルフモニタリング, 行動活性化, 認知再構成, アサーション・トレーニング, 問題解決) はあり・なしで無作為に割り付けられ, $2^5 = 32$ 通りの組み合わせが生じた。主要評価項目は, ベースラインから 8 週および 12

週における Patient Health Questionnaire-9 および Generalized Anxiety Disorder-7 のスコア変化とした。【結果】合計 419 名が解析対象となった。特定の CBT コンポーネントの有無は、患者のアウトカムに有意な影響を及ぼさなかった。しかし、全体としてはベースラインから 8 週および 12 週にかけて抑うつ症状が統計学的に有意な減少を示した。全体的な改善の事前・事後効果量は、8 週で $-0.30 \sim -0.38$ 、12 週で $-0.22 \sim -0.33$ であった。不安症状については全体として有意な減少は認められなかった。【結論】本 CBT アプリケーションは不眠症患者の抑うつ症状を有意に減少させたが、特定の CBT コンポーネントが優れた効果を示すことはなかった。結果は通常治療のみ群との比較において明確な有効性を示すものではなかった。不安への影響を強化し、個々の CBT コンポーネントの選択と提供方法を効果的なものにするためのさらなる研究が必要である。

Regular Article

Higher discontinuation with dual orexin receptor antagonists than with benzodiazepines : A Japanese claims cohort study

K. Kurihara*, K. Sugiura, A. Shimura, K. Matsui, S. Takagi, Y. Inoue and Y. Takaesu

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

ベンゾジアゼピン系よりも高いデュアルオレキシン受容体拮抗薬の中止率：日本のレセプトデータを用いたコホート研究

【目的】本研究の目的は、日本の大規模レセプトデータベースを用いて、睡眠薬を継続的に処方されている患者におけるデュアルオレキシン受容体拮抗薬の中止のしやすさを評価することである。【方法】コホートは保険レセプトデータから特定された 4,422 名の患者で構成し、これらの患者は単一の睡眠薬が新たに処方され、3 ヶ月間に 3 回以上の連続処方があった。アウトカムは最終処方後 90 日間連続して睡眠薬の処方が存在しないことと定義した。Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザード解析を用いて、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、デュアルオレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬の 4 クラス間で睡眠薬の中止ハザードを年齢、性別、国際疾病分類第 10 版に基づく診断カテゴリー数で調整して比較した。【結果】Kaplan-Meier 解析では睡眠薬クラス間に有意差が認められ ($P < 0.001$)、デュアルオレキシン受容体拮抗薬が最も高い中止率を示した。多変量 Cox 解析では、デュアルオレキシン受容体拮抗薬はベンゾジアゼピン系よりも中止ハザードが高かった (ハザード比 = 1.40, $P < 0.001$)。また、高年齢 (ハザード比 =

0.995, $P < 0.001$) および国際疾病分類第 10 版の診断カテゴリー数が多いこと (ハザード比 = 0.975, $P < 0.001$) は、中止しにくいことと有意に関連していた。【結論】デュアルオレキシン受容体拮抗薬は継続的な睡眠薬処方後にベンゾジアゼピン系よりも中止しやすく、不眠症治療における臨床的有用性を示唆するものである。

Regular Article

Language or syndrome? Investigating the origins of the general psychopathology factor through large language model embeddings

H. Kojima*, T. Soda and Y. Yamashita

*Department of Information Medicine, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

言語か症候群か：大規模言語モデル埋め込みを用いた一般精神病理因子の起源の検討

【目的】精神障害の診断分類は、併存症や異質性の多さ、ならびに境界の曖昧さなどの課題を抱えている。そのため、一般精神病理因子 (general psychopathology factor : p-factor) のような診断横断的次元への関心が高まってきている。しかしながら、p-factor が妥当な精神病理学的構成概念なのか、それとも質問紙項目間の意味的重複を反映しているにすぎないのかは、不明である。本研究では、近年進展が著しい大規模言語モデル (large language model : LLM) を活用することで、p-factor における言語的類似性と症候学的共起性とを区別して検討することを目的として、実証的検討を行った。【方法】8 つの診断分類にわたる自己報告式質問紙の 145 項目を対象とし、2 種類の類似度指標を用いて解析を行った。すなわち、(1) 意味的類似度 : LLM 埋め込みのコサイン類似度、(2) 症候学的類似度 : 一般人口集団 985 名の回答に基づくポリコリック相関である。探索的因子分析により潜在構造を同定し、両者の間の類似性を定量化するとともに、それぞれの因子得点と精神障害の診断歴との関連性を検討した。【結果】両者の類似度行列からともに診断横断的に高い因子負荷を示す p-factor が出現した。両者の因子負荷パターンは強い類似性を示し、LLM 由来の意味情報のみから、人間の回答データにおける潜在構造が再現されることが示された。重要な点として、症候学的 p-factor スコアは、意味的 p-factor スコアよりも診断歴を高い精度で予測し、言語情報を超えた臨床的に有意な共通分散が明らかになった。【結論】LLM の埋め込みによって、症状に関する質問項目の言語的構造

のなかに p-factor の影響を見出せることを示した。一方で、現実世界における症状の共起は、診断に関連する付加的情報を含んでいる。本研究の知見は、LLM に基づくテキスト解析を精神病理学的構成概念を検討する新たな視座として位置づけるとともに、精神病理学的構成概念の理解において、言語的意味と症候学的共起性との複雑な相互作用が重要であることを強調するものである。

Regular Article

Parental bonding and attachment in the hikikomori trajectory

D. Corona, T. Kubo, L. Orsolini, R. Katsuki, T. Matsushima, T. Nakao, U. Volpe and T. A. Kato*

*1. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, 2. Unit of Clinical Psychiatry, Department of Clinical Neurosciences/DIMSC, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

ひきこもりの過程における親子の絆と愛着

【目的】社会的回避症候群であるひきこもりは、家族力動に根ざしている可能性が示唆されている。幼少期の親子の絆 (parental bonding : PB) は、愛着および成人期の対人関係パターンと関連しており、ひきこもりの出現に影響しうる。これらの転帰は、親自身の幼少期経験とも関連しており、世代間での「伝達」を示唆する。以上の仮説を明らかにするため、われわれは2つのオンライン横断調査を実施した。【方法】第1の調査では、ひきこもりではない成人 (C)、非病理的ひきこもり (non pathological hikikomori : Non-PH)、病理的ひきこもり (PH) の3群を提示した。第2の調査では、上記の群に従って分類された個人の親を対象とした。PB と愛着は、Parental Bonding Instrument (PBI) および Relationship Structures-Experiences in Close Relationships Scale (ECR-RS) を用いて評価した。【結果】PH は、PBI の「ケア (Care)」の低さ、「不安型 (Anxious)」および「回避型 (Avoidant)」愛着の高さ、ならびに「愛情のない統制 (Affectionless Control)」による PB と「恐怖-回避型 (Fearful-Avoidant)」愛着の組み合わせと関連していた。Non-PH は、父親の「ネグレクト (Neglect)」と関連しており、特に「拒否型 (Dismissing)」および「恐怖-回避型 (Fearful-Avoidant)」愛着と組み合わせる場合に顕著であった。PB とひきこもりの間の媒介役として、愛着関連の「回避 (Avoidance)」が確認された。PH の親は、PBI の「保護 (Protection)」および「回避型 (Avoidant)」と「不安型 (Anxious)」愛着が高く、PBI の「ケア (Care)」が低かった。それらは、父

親の「愛情のない統制 (Affectionless Control)」および「恐怖-回避型 (Fearful-Avoidant)」愛着と関連していた。父親の「ネグレクト (Neglect)」は Non-PH の親においてより多くみられた。【結論】本研究結果は、PB と愛着がひきこもりの出現に関与していることを示唆する。PH は、「愛情のない統制 (Affectionless Control)」および「恐怖-回避型 (Fearful-Avoidant)」愛着の家族歴と関連している可能性がある一方、Non-PH は「ネグレクト的」養育と関連している可能性があり、それが愛着関連の「回避 (Avoidance)」を促進しうる。親の感受性およびメンタライゼーションを高めることを目的とした特定の介入は、ひきこもりのリスクと重症度を低減する可能性がある。

Regular Article

Assessing glymphatic function in schizophrenia and mood disorders : Insights from a diffusion tensor image along the perivascular space (DTI-ALPS) and neuroanatomical correlations

J-D. Zhu, D-L. Liao, C-P. Lin, A. C. Yang, H-J. Tsai, H-I. Chang, C-C. Chang, C-Y. Huang and S-J. Tsai*

*1. Department of Occupational Therapy, College of Medical Science and Technology, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, 2. Occupational Therapy Room, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

統合失調症および気分症におけるグリンパティック機能の評価 : 血管周囲腔に沿った拡散テンソル画像 (DTI-ALPS) および神経解剖学的相関からの知見

【目的】本研究は、統合失調症、双極症 (bipolar disorder : BD)、うつ病 (major depressive disorder : MDD) および健常対照者における、血管周囲腔に沿った拡散テンソル画像 (diffusion tensor image along the perivascular space : DTI-ALPS) 指標を比較することを目的とした。さらに、ALPS 指標と灰白質容積 (gray matter volume : GMV)、認知機能成績、ならびに臨床症状の重症度との関連を検討し、精神疾患における神経生物学的変化のバイオマーカーとしての可能性を評価した。【方法】対象者は台湾高齢化・精神疾患 (Taiwan Aging and Mental Illness) コホートから募集した。年齢および性別を共変量として調整した共分散分析 (analysis of covariance : ANCOVA) により、群間の ALPS 指標の差を検定した。ALPS 指標と GMV との関連は一般化線形回帰分析により評価した。さらに、ALPS 指標と認知機能検査成績および臨床症状との関連を評価するため、偏相関分析を実施した。【結果】すべての精神疾患群におい

て、健常対照者と比較して ALPS 指標は有意に低下しており、統合失調症で最も顕著な低下が認められた。統合失調症では、ALPS 指標が高いほど、両側小脳および紡錘状回の GMV が大きく、認知機能成績も良好であった。BD 群では、ALPS 指標は左海馬体積および認知機能検査成績と正の関連を示し、抑うつおよび不安症状の重症度とは負の関連を示した。MDD 群では ALPS 指標の低下が認められたものの、GMV や認知機能検査成績との有意な関連は認められなかった。【結論】ALPS 指標は、精神疾患全般に共通するグリンパティック機能障害を反映し、脳構造および臨床の特徴と関連する可能性がある。本研究の結果は、ALPS 指標が神経生物学的変化の間接的バイオマーカーとなりうることを支持する。今後は、グリンパティック機能を直接評価する画像法を用いた研究により、精神疾患におけるグリンパティック機能の機序的役割を明らかにする必要がある。

Regular Article

Exploring brain structural effects of dopaminergic antagonism and partial agonism in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis using normative modeling

A. Feveile*, K. S. Ambrosen, K. Shalikhvili, J. M. Raghava, M. Ø. Nielsen, K. B. Bojesen, B. R. Bučková, A. F. Marquand, B. Y. Glenthøj, W. T. Syeda and B. H. Ebdrup

*Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research (CNSR), Mental Health Center, Glostrup, Copenhagen University Hospital-Mental Health Services CPH, Copenhagen, Denmark

規範的モデリングを用いた初発精神症の抗精神病薬未治療患者におけるドパミン受容体拮抗作用および部分作動作用が脳構造に及ぼす影響の検討

【目的】統合失調症は微細な脳構造変化と関連することが知られているが、疾患そのものの影響と薬物治療の影響とを分離することは困難である。抗精神病薬によるドパミン D2 受容体 (D2 receptor : D2R) 拮抗作用は線条体容積の増加と関連することが報告されている一方、新規抗精神病薬にみられる D2R 部分作動作用の影響については、十分に検討されていない。本研究の目的は、規範的モデリングを用いて、D2R 拮抗作用または D2R 部分作動作用に関連する短期的な脳構造変化を比較することである。副次的目的として、自然経過下での治療後における長期的影響を探索した。【方法】抗精神病薬未治療の初発精神症患者に対し、アミスルプリド (D2R 拮抗薬) (N=41) またはアリピプラゾール (D2R 部分作動薬) (N=45) による 6 週間の単剤治療を実施した。すべての患者において、治療開始前および 6 週間後に構造的磁気共鳴画像法 (MRI) を施行した。一部の患者では、自然経過下での治療を継続し、6 ヶ月、1 年、および 2 年後に再度 MRI を施行した。事前学習済みの規範的モデルを 186 の皮質下および皮質領域に適用し、縦断的な構造偏差の同定にはウィルコクソン符号付順位検定を用いた。【結果】アミスルプリドおよびアリピプラゾールのいずれにおいても、6 週間後に線条体容積の増加が認められた。アミスルプリドでは皮質への影響は認められなかった。一方、アリピプラゾールでは側頭葉の皮質菲薄化が観察された。6 ヶ月後、1 年後、および 2 年後には線条体の変化は減弱したが、前頭葉における皮質菲薄化が新たに出現した。【結論】D2R 部分作動作用および D2R 拮抗作用はいずれも線条体容積の増加と関連することが示唆されたが、これらの変化は一過性である可能性が高い。一方、前頭葉の皮質菲薄化は時間経過とともに生じ、抗精神病薬治療との関連は比較的弱いと考えられる。精神症患者における脳構造変化を解釈する際には、短期的な薬理学的影響に加え、疾患進行に関連する要因を考慮する必要がある。

井上の描く群像は、見る人の心を和ませる。まず人物の表情が、どこことなくぼけている。ちょっと驚いている感じの表情もあれば、ポーカーフェイス的に無表情のものもある。明確に笑っているというのはほとんどない。「無表情」から「ちょっと驚いているように見える」という狭いレンジの中で描かれる顔が沢山並ぶ時、その群像は、少し不思議さを醸えた集団となる。

その不可思議な印象は、彼ら全員が、互いに目を合わせることなくこちらをじっと見ていることから強化される。いったい彼らはなにを言おうとしているのだろうか？ 表情のレンジの狭さに対し、ポーズの種類は多様だ。腕を拡げる。片腕を上げる。内股にする。足を踏み出す。画面全体に動きがある。人物の大きさもさまざまだ。画面の上下一杯に描かれた人、半分程度の人。身の丈は中ぐらいだけれど、顔は画面の中で一番大きくなっている人（画面の左上）。下半身しか描かれていないように見える人もいる（画面の右上）。それらの大小関係は、線遠近法的に決まっているわけではなくて、画面にリズムを与えるために自由に決められている。井上がリズムを大事にしていることは、横になった人物がいたり、極端に足の長い人がいることからわかるだろう。

そうした作品を、井上は基本的に一色で描く。かつては10Bというきわめて濃い黒の鉛筆と白い紙とで描いていたが、近年では、黄色やオレンジや色のついた紙にボールペンで描くようになっている。一端大まかに図像（figure）の輪郭を描いてから、地（ground）の部分や衣服の部分を塗りつぶしていく。丹念に見ていけば、衣服にはさまざまな種類があることがわかるし、地の部分とほとんど一体化してしまっている人がいることにも気づく（画面右下）。指の部分をきちんと残そうと、そのまわりに余白を確保したことで、手が野球のグローブのようになっているのもユーモラスだ。

井上は1943年生まれ。長く土木時の作業員や喫茶店の店員をしていて、本格的に創作を始めたのは70歳になってから。現在は、滋賀県に所在するやまなみ工房で制作している。同工房は、障害者による創作活動の拠点として、今や世界的に知られる施設で、井上の作品も、これまでさまざまな展覧会で紹介されている。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

タイトル：男の人

作者：井上 優

技法・素材：紙、アクリル絵具、ペン

制作年：2023年

サイズ：765×1,087 mm

