

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 80 (4) には, PCN Frontier Review が 2 本, Review Article が 1 本, Regular Article が 7 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

Immune involvement in neuropsychiatric disorders : Insights from single-cell transcriptomic studies

T. Takeda*, M. Toritsuka, H. Tamakoshi, N. Iwata and M. Makinodan

*1. Division of Transformative Psychiatry and Synergistic Research, International Center for Brain Sciences, Fujita Health University, Aichi, Japan, 2. Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan, 3. Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, Nara, Japan, 4. Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

神経精神疾患における免疫系の関与：単一細胞トランスクリプトーム研究からの知見

神経精神疾患は, その臨床的多様性と基盤となる生物学的メカニズムの理解不足により, 研究と治療の両面で深刻な課題をもたらしている。バルク RNA シーケンス (bulk RNA sequencing : bulk RNA-seq) は遺伝子発現研究に広く用いられてきたが, 細胞タイプ特異的なシグナルを解明したり, 稀な細胞サブポピュレーションを検出したりすることはできない。これに対し, 単一細胞 RNA シーケンス (single-cell RNA sequencing : scRNA-seq) および単一核 RNA シーケンス (single-nucleus

RNA sequencing : snRNA-seq) は, 単一細胞レベルでのトランスクリプトーム解析を可能にする革新的な技術として登場した。これらの手法は, 多様な疾患群にわたり免疫学的変化を明らかにしてきた。本総説では, 統合失調症, 双極症, うつ病, 自閉スペクトラム症, 注意欠如・多動症といった精神疾患, ならびにアルツハイマー病, パーキンソン病, レビー小体型認知症, 多発性硬化症, 抗 NMDA 受容体抗体脳炎などの神経疾患における免疫関連メカニズムに関する sc/snRNA-seq 研究の最新知見を紹介する。sc/snRNA-seq は細胞タイプを分解することで bulk RNA-seq の平均化効果を克服するが, 依然として課題を抱えている。われわれは残存するギャップを軽減するため, bulk RNA-seq と sc/snRNA-seq を統合するロードマップを提示する。

PCN Frontier Review

Japan Brain Bank Net (JBBN)

M. Takao*

* Department of Clinical Laboratory and Internal Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), National Center Hospital, Tokyo, Japan

日本ブレインバンクネット (JBBN)

病理解剖 (剖検) は医療分野において死因を特定するため以前から行われてきた。実際, 剖検は神経疾患や精神疾患の理解にも大きく貢献してきた。剖検のための遺体提供を希望する患者やその家族は, 自身が経験した疾患の治療法開発への貢献や原因究明の促進など, さまざまな期待を抱いていると考えられる。また, 摘出・保存された臓器が国内外の学術機関や製薬企

業によって効果的かつ適切に活用されることを願っている場合もあろう。これに対応し、ブレインバンクは将来の医学研究に活用可能な検体を保存するものである。日本ブレインバンクネット (Japan Brain Bank Net : JBBN) はこの目的達成を支援するため設立された。現在 19 施設で構成している。JBBN はブレインバンクの基本的な機能である病理組織の保存・提供に加え、詳細かつ標準化された神経病理学的診断を提供する。現在 JBBN は、新たな研究手法に適した組織の保存、病理画像のデジタル化、神経病理学研究における人工知能 (artificial intelligence : AI) の応用、公開可能なデータベースの構築に取り組んでいる。次世代研究を支える恒久的なブレインバンク基盤の確立もめざしている。

Review Article

Overall quality of life and emotional regulation among inmates : A narrative review

K. Megari*, E. Argyriadou and V. Yotsidi

*1. Department of Psychology, University of York, Europe Campus, Thessaloniki, Greece, 2. University of Western Macedonia, Florina, Greece

受刑者における全般的生活の質と情動調整：ナラティブレビュー

生活の質 (quality of life : QoL) に関する研究は数多く存在するものの、矯正施設における QoL については十分に明らかにされていない。収監されている個人における感情および情動調整の困難さは、受刑者の QoL に影響を及ぼすだけでなく、社会復帰能力にも関係する可能性がある。本レビューの目的は、既存の実証的エビデンスを整理し、知識のギャップを明らかにしたうえで、矯正環境における QoL 向上に向けた示唆を提示することである。本ナラティブレビューでは、2014 年から 2024 年までの期間に PubMed, Google Scholar, EBSCO, Embase に掲載された、受刑者の QoL, 情動調整、ならびにメンタルヘルスに関する研究を対象とした。司法精神科患者を対象とした研究および英語以外で発表された論文は除外した。感情および情動調整はメンタルヘルス上の問題と密接に関連しており、社会的支援は、他の制度的・環境的要因とともに、受刑者の全般的 QoL を促進する最も重要な要素として示されていた。本ナラティブレビューから、これまでの研究は数が限られており、主に男性および若年の受刑者に焦点が当てられ、自己記入式の横断研究データに基づいていることが示唆された。公衆衛生の観点から、矯正施設における感情およびメンタルヘルスの影響を

明らかにすることは、受刑者の QoL の改善に資するのみならず、今後の研究、リハビリテーションプログラム、ならびに矯正政策の立案に有用な知見を提供すると考えられる。

Regular Article

Functional connectivity density as a biomarker for Alzheimer's disease : Distinct neural mechanisms in young- and late-onset subtypes

H-I. Chang*, S-W. Hsu, S-H. Huang, C-W. Huang, C-C. Lee and C-C. Chang

* Department of Neurology, Cognition and Aging Center, Institute for Translational Research in Biomedicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung City, Taiwan

アルツハイマー病のバイオマーカーとしての機能的結合密度：若年発症型および晩発型における異なる神経機序

【背景】アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) は、発症年齢により認知機能低下の経過が異なることが知られており、信頼性の高い機能的バイオマーカーの確立が求められている。【目的】本研究の目的は、機能的結合密度 (functional connectivity density : FCD) が、タウ病理と認知機能を結び付ける機能的バイオマーカーとして、直接的に、あるいは媒介因子として機能し得るかを検討することである。【方法】認知機能が保たれた健常対照 52 例、晩発型アルツハイマー病 (late-onset AD : LOAD) 54 例、若年発症型アルツハイマー病 (young-onset AD : YOAD) 44 例を対象とした。全例において、アミロイド PET および [¹⁸F] Florzolotau PET、安静時機能的磁気共鳴画像法 (MRI)、ならびに 2 種類の認知機能検査を実施した。ボクセル単位の FCD 解析により患者群と対照群を比較した。FCD と認知機能との直接的関連を評価するとともに、FCD がタウ病理に関連する認知機能への影響を媒介するかどうかを媒介分析により検討した。【結果】YOAD では、楔前部における短距離 FCD の低下が、横断的な認知機能成績の低下と直接関連していたが、縦断的な認知機能低下を媒介または調整する効果は認められなかった。一方、LOAD では、左前帯状皮質における FCD の上昇がタウ蓄積量と共変し、タウ病理と認知機能および認知機能低下速度との関連を完全に媒介していた。【考察】本研究の結果は、YOAD と LOAD において異なる FCD の特徴が存在し、それぞれがタウ病理に対する機能的反応の違いを反映していることを示している。YOAD では、楔前部 FCD の低下が認知機能障害の状態マーカーとして機能している可能性が示唆

された。一方、LOAD では、前帯状皮質 FCD の上昇が、機能的予備能モデルと整合する代償的ネットワーク動員を示唆している。これらの知見は、FCD が AD の進行を追跡するための病型特異的バイオマーカーとして有望であることを示すものである。

Regular Article

White matter alterations in the corpus callosum and visual cortical regions associated with depressive and psychotic symptoms in early-onset bipolar disorder

Z. Bi*, M. Li, M. Li, Y. Xin, Z. Yu, C. Qiu, M. Aruci, T. Chand, M. Walter, L. He, P. Lizano and Y. Cao

* Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang, China

早期発症双極症における抑うつ症状および精神症状と関連する脳梁および視覚皮質領域の白質変化

【目的】脳梁 (corpus callosum : CC) および視覚皮質における白質 (white matter : WM) 変化は、早期精神症に関与することが示唆されており、特に視覚関連領域は精神症状と密接に関連するとされている。しかし、同様の WM パターンが早期発症双極症 (early-onset bipolar disorder : EOBD) においても認められるかどうかは明らかではない。本研究では、EOBD における WM 変化と精神症状との関連を検討した。【方法】EOBD 患者 87 名および健常対照 (healthy controls : HCs) 57 名を対象に、拡散磁気共鳴画像法 (diffusion magnetic resonance imaging : dMRI) および精神医学的評価を実施した。TractSeg および神経束空間統計 (tract-based spatial statistics) を用いて全脳 WM の群間差を解析した。さらに、多重比較補正を行った偏相関解析により、変化を示した白質路と症状との関連を評価した。【結果】HCs と比較して、EOBD では脳梁および視覚関連白質路を中心に、広範な異方性拡散 (fractional anisotropy : FA) の低下ならびにその他の WM 指標の変化が認められた。前部中体部脳梁 ($r = -0.307$, $q = 0.038$), 右上縦束 I ($r = -0.305$, $q = 0.038$), 視床-頭頂路 ($r = -0.315$, $q = 0.038$), 頭頂-後頭橋路 ($r = -0.329$, $q = 0.038$) における FA 低下は、抑うつ症状の重症度と有意に相関していた。一方、左下前頭後頭束 ($r = -0.371$, $q = 0.030$), 左視放線 ($r = -0.381$, $q = 0.030$), 左視床-後頭路 ($r = -0.392$, $q = 0.030$) における FA 低下は、陽性症状の重症度と関連していた。これら視覚関連白質路における FA 低下は、視覚性幻覚を有する被検者においてより高頻度に認められた。【結論】EOBD は、抑うつ症状および

視覚性幻覚と関連する脳梁および視覚経路の WM 異常を伴っており、本疾患が持続的な WM 結合異常を特徴とする神経発達学的に異なるサブタイプであることを支持する結果であった。

Regular Article

Barriers to evidence-based psychotherapy implementation : An international survey of workload, training, and clinical practice

N. Takamatsu*, E. Zain, K. Y. H. Lo, P. Rus Prelog, R. C. Keynejad, C. Andress, M. Motamed, M. Shamspour, A. S. C. Quezon-Santos, J. Smolarczyk, J. Truett, K. L. Huang, K. Shyliuk, K. W. K. Lim and T. Shirasaka

* Department of Neuropsychiatry, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

エビデンスに基づく精神療法の臨床実装における障壁：診療負荷、教育・研修、および臨床実践に関する国際調査

【目的】国際的な医療現場におけるエビデンスに基づく精神療法の臨床実装を調査し、実践上の障壁を特定すること。【方法】2024 年 10 月から 2025 年 3 月にかけて、精神科医を対象とした国際的な横断的ウェブ調査を実施した。質問票では、10 種類のエビデンスに基づく精神療法に対する理解度、使用頻度、実施に対する自信、主観的な障壁、および診療負荷を評価した。16 カ国からの回答を χ^2 検定および効果量を用いて 5 つの地域にわたり解析した。【結果】424 名の回答者のうち、201 名 (47.4%) がエビデンスに基づく精神療法に対する統合的な理解度が低いことを示した。認知行動療法は地域を越えて中等度の理解度を維持していたが、その他の治療法に対するなじみは薄かった。日本は最も過密な診療環境を示し、48.3% が 10 分未満の診察時間を報告したのに対し、他の地域では 15.1% であり、30.0% が 1 日 40 人以上の患者を診察していた。深刻な時間的制約は日本の精神科医の 63.3% によって報告され、他の地域と比較して有意に高かった ($P = 0.015$)。エビデンスに基づく精神療法の頻繁な使用は日本で最も低く (20.0%)、中東で最も高かった (60.0%)。これらの課題にもかかわらず、全回答者の 77.4% がこれらのアプローチを非常に重要であると評価した。回答者は、卒後教育・研修の改善 (54.0%)、生涯教育へのアクセス (38.2%)、およびスーパービジョンの強化 (36.0%) を優先事項として挙げた。【結論】臨床実装は医療現場によって異なり、日本は短時間診察と多数の患者数が精神科医の知識と動機よりも優先されるシステムレベルの制約を例示している。精神科医はエビデンスに基づくアプローチを重視し、それらを実装しようとしているが、組織的障壁が最終的に実際の診療パター

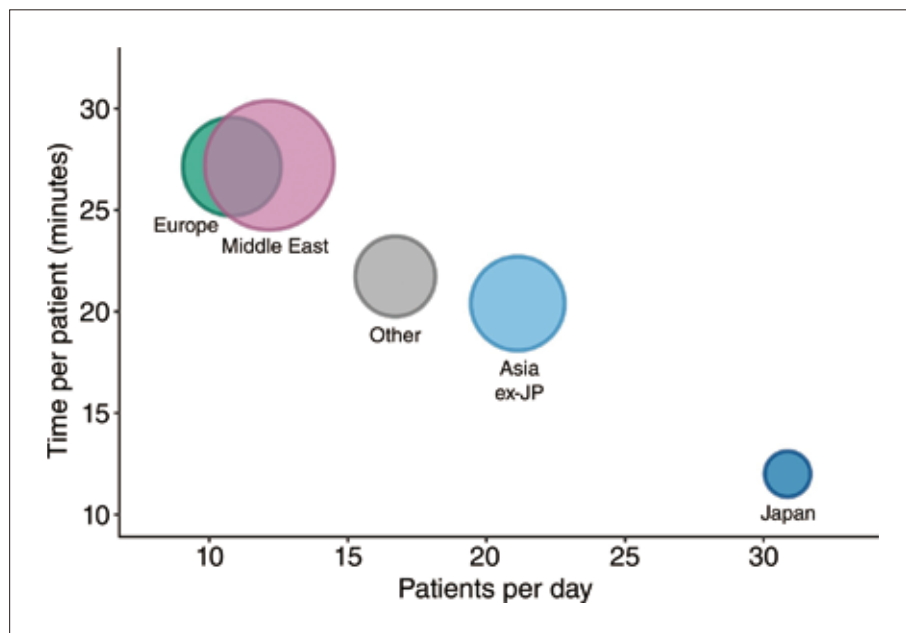


Figure 2 Clinical workload patterns and evidence-based psychotherapy implementation by region. Bubble chart plotting daily patient volume (x-axis) and consultation time per patient (y-axis). Bubble size reflects proportion of psychiatrists frequently using evidence-based psychotherapy. Dashed lines represent median cut-offs at 15 patients/day and 25 min/patient.

(出典：同論文, p.312)

ンを決定している。本調査の結果は、構造改革を伴わない教育・研修の取り組みでは実装のギャップを埋めることができないことを示している。効果的な統合には、教育、医療提供体制、および診療報酬制度の連携が必要である。【臨床試験登録情報】該当なし。

Regular Article

Unveiling causal relationships between inflammatory cytokines and neurite orientation dispersion and density imaging phenotypes : Insights from bidirectional Mendelian randomization and bibliometric analysis

L. Yang*, W. Xu, Y. Tang, B. Wu, X. Wang and J. Liu

* Department of Radiology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, China

炎症性サイトカインと神経突起配向分散・密度画像表現型との因果関係の解明：双方向メンデルランダム化解析および計量書誌学的解析からの知見

【背景】炎症因子は脳画像由来表現型 (imaging-derived phe-

notype : IDP) と相互に関連することが知られているが、炎症因子と脳白質 (white matter : WM) 関連 IDP との間における具体的な因果関係は依然として不明である。そこで本研究では、メンデルランダム化 (Mendelian randomization : MR) を用いて、炎症因子が脳 WM 関連 IDP に及ぼす潜在的な因果効果を解析することを目的とした。【方法】若年フィンランド人の心血管リスク研究 (Cardiovascular Risk in Young Finns Study) および FINRISK 調査に基づくゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) から得られた 41 種類の炎症因子のデータと、United Kingdom Biobank (UKB) から取得した、細胞内体積分率 (intracellular volume fraction : ICVF)、等方性体積分率 (isotropic volume fraction : ISOVF)、配向分散指数 (orientation dispersion index : ODI) を含む 144 項目の神経突起配向分散・密度画像 (neurite orientation dispersion and density imaging : NODDI) IDP のデータを用いた。逆分散重み付け法 (inverse variance weighting : IVW), MR-Egger 法, 加重中央値法, シンプルモード法, 加重モード法を用いた二標本 MR 解析を実施し、因果的相互作用を検討するとともに、結果の頑健性を総合的に高めた。さらに、炎症因子と脳 WM 研究の全体像を把握するため、計量書誌学的解析を行った。【結果】多数の炎症因子と NODDI IDP との間に顕著な関連が認め

られ、主として小脳脚、脳梁、鉤状束、後視床放線、後部放線冠、内側毛帯、上縦束、上前頭後頭束、内包が関与していた。また、計量書誌学的解析により、炎症を介した白質変化においてミクログリアが重要な役割を果たすことが示された。【結論】本研究は、炎症因子の恒常性破綻が脳 WM の微細構造的拡散特性に因果的影響を及ぼすことを示す遺伝学的エビデンスを明らかにした。本研究の知見は、中枢神経系 (central nervous system : CNS) 疾患の診断・治療上のマネジメントに新たな示唆を提供するものである。

Regular Article

Fronto-limbic emotional-processing markers signal risk of onset rather than risk of recurrence in mood disorders : Evidence from a longitudinal twin study

J. Macoveanu*, H. L. Kjaerstad, A. Sankar, H. R. Siebner, L. V. Kessing, M. Vinberg and K. Miskowiak

*1. Neurocognition and Emotion Across Disorders of the Brain (NEAD) Centre, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark, 2. Copenhagen Affective Disorder Research Centre (CADIC), Mental Health Center Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

前頭-辺縁系における情動処理マーカーは、気分症の再発リスクではなく初発リスクを示している：縦断的双生児研究からのエビデンス

【目的】うつ病 (major depressive disorder : MDD) および双極症 (bipolar disorder : BD) を含む気分症は高い遺伝性を有し、前頭-辺縁系回路の機能障害と関連している。本縦断的 fMRI 研究では、一卵性双生児を対象に、顔表情刺激によって惹起される扁桃核、前帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC)、および腹外側前頭前野 (ventrolateral prefrontal cortex : vIPFC) のベースライン時反応が、7 年間の追跡期間における気分エピソードの初発または再発を予測するかどうかを検討した。【方法】対象は、気分症の既往はないが家族歴リスクがさまざまに異なる未発症双生児 (unaffected twins : UT) 68 名と、うつ病または双極症が寛解状態にある発症双生児 (affected twins : AT) 62 名で構成された。ベースライン時に、恐怖表情および幸福表情の処理課題中の機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を実施し、情動処理に関する行動指標を評価した。これらの評価を追跡調査時にも繰り返し実施した。【結果】UT 群では、恐怖表情 (幸福表情との比較) に対する両側扁桃核 (左 : ハザード比 (HR) =

1.69, 95% 信頼区間 (CI) 1.15~2.45 ; 右 : HR = 1.80, 95% CI 1.23~2.25), 背側 ACC (HR = 1.27, 95% CI 1.02~1.57), および右前方 vIPFC (HR = 2.28, 95% CI 1.56~3.26) のベースライン時活性化低下が、気分エピソード初発リスクの上昇と関連していた。一方、AT 群では、ベースライン時の前頭-辺縁系における情動活性化はいずれも再発リスクと関連しなかった。行動学的には、後に気分エピソードを発症した UT 群は、健康を維持した UT 群と比較して、幸福表情の認知が遅く、閾下提示された恐怖表情に対する回避反応がより強かった。【結論】顔表情に対する前頭-辺縁系の情動処理機能の障害は、気分症を新たに発症する素因の増大を示しているが、気分エピソードの再発リスクとは関連しない。この乖離は、気分症の初発と再発とは、それぞれ異なる神経機構が関与していることを示唆している。

Regular Article

Normative brain variability, clinical dimension, and molecular-transcriptomic correlates of bipolar risk in depressed patients

J. Shao*, T. Wang, W. Zhang, L. Xue, X. Wang, L. Hua, Z. Chen, C. Pei, Q. Liao, Y. Wang, Z. Yao and Q. Lu

*1. School of Biological Sciences & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing, China, 2. Key Laboratory of Child Development and Learning Science, Southeast University, Ministry of Education, Nanjing, China, 3. Department of Psychiatry, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China

抑うつ患者における双極症リスクの規範的脳変動性、臨床次元、および分子・トランスクリプトミクス関連

【目的】双極症 (bipolar disorder : BD) は、抑うつ症状が躁症状に先行することが多いため、しばしばうつ病 (major depressive disorder : MDD) と誤診される。しかし、抑うつ患者における情動状態の遷移を支える神経生物学的機構は、いまだ十分に解明されていない。【方法】大規模な健常者コホート (N = 1,262) から構築した生涯規範モデルを用い、抑うつ患者 389 例 (MDD 179 例, BD 138 例, 双極症遷移例 (transition to BD : tBD) 72 例) における脳構造または機能の変動性を定量化した。MDD および tBD 患者は 6~13 年間追跡した。次元的アプローチを用いて、MDD および BD 患者におけるさまざまな臨床次元にまたがる神経画像変動性を解析し、情動状態遷移の臨床的リスク因子と脳構造または機能変動性との間にみられる診断横断的共変動モードとして表現した。【結果】2 つの共変動

モードが同定された。モード1は発症年齢の早さと関連し、辺縁系/皮質下ネットワークにおける活動低下と、背側注意ネットワークおよび実行制御ネットワークにおける活動亢進を示し、BDとMDDの鑑別に寄与した。モード2は精神運動制止症状と関連し、デフォルトモードネットワーク、辺縁系、および皮質下ネットワークにおける灰白質の萎縮を示し、その構造パターンによりtBDとMDDを識別した。さらに、モード2における構造パターンを支える多面的な遺伝学的背景の解析から、ドパミン、特にDRD2関連の遺伝的リスクが、報酬回路における構造的欠損と有意に関連し、精神運動制止症状の変化と共変動することが示された。【結論】本研究の知見は、躁病エピソードまたは軽躁病エピソードを一度も経験していない早期段階のBD患者における、情動状態の移行および臨床的に微細な症状変化の基盤となる神経生物学的機構の理解を深めるものであり、BDの早期介入に向けた重要な標的情報を提供するものである。

Regular Article

Age of onset and intrinsic neural timescales in first-episode schizophrenia

F. Wang*, Y. Wang, X. Liu, M. Zhong, W. Huang, G. Chen, Z. Liu and J. Yang

* Department of Psychiatry, and National Clinical Research Center for Mental Disorders, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, China

初回エピソード統合失調症における発症年齢と固有神経時間スケール

【目的】発症年齢の異なる初回エピソード統合失調症におけ

る固有神経時間スケール (intrinsic neural timescales: INT) の異常パターンを検討し、早期発症患者と成人発症患者の間における神経の時間動態特性の差異を明らかにすることを目的とした。【方法】初回エピソード統合失調症患者231例 (早期発症: $n=122$, 成人発症: $n=109$) および健常対照153例 (若年対照: $n=61$, 高齢対照: $n=92$) から安静時fMRIデータを収集した。INTはfMRI信号の自己相関関数から算出した。診断×発症年齢の交互作用を検討するため、二元配置分散分析を実施した。さらに、群間比較、相関解析、ならびにイメージング・トランスクリプトーム解析を行った。【結果】14の関心領域 (region of interests: ROIs) において有意な交互作用効果 ($P<0.05/264$) が認められ、その大部分はデフォルトモードネットワーク (default mode network: DMN, 9 ROIs) に局在していた。加えて、感覚運動ネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、記憶検索ネットワーク、および背側注意ネットワークの関与も認められた。群間比較の結果、早期発症患者では年齢を一致させた健常対照と比較して、複数の脳領域にわたるより広範なINTの短縮が認められたのに対し、成人発症患者におけるINT異常はより限局的で、主としてDMNに集中していた。INTにおける交互作用効果は、化学シナプス伝達、グルタミン酸作動性シグナル伝達、ならびにカルシウム/カルモジュリン依存性キナーゼ活性に関連する遺伝子エンリッチメントと関連している可能性が示唆された。【結論】初回エピソード統合失調症におけるINT異常は発症年齢に依存しており、早期発症サブタイプでは複数の脳ネットワークにわたる時間スケールの広範な短縮が認められ、広範な神経発達上の脆弱性を示唆する。一方、成人発症サブタイプではDMNを中心としたより局所的な異常が認められた。これらの知見は、INTが発症年齢に基づくサブタイプを識別するための潜在的な神経画像バイオマーカーとなり得ることを示し、統合失調症の精密な層別化および病態機序研究に資する可能性を示唆している。