

【文献調査】

Altered DLPFC-Hippocampus Connectivity During Working Memory: Independent Replication and Disorder Specificity of a Putative Genetic Risk Phenotype for Schizophrenia

相本 武瑠 廣安 知之 日和 悟

2017年11月07日

1 タイトル

ワーキングメモリにおけるDLPFCと海馬の接続性の変化：統合失調症の推定のための独立した遺伝リスクモデルの複製と障害の特異性

2 著者

Michael Schneider, Henrik Walter, Carolin Moessnang, Axel Schafer Susanne Erk, Sebastian Mohnke, Lydia Romund, Maria Garbusow Luanna Dixon, Andreas Heinz

3 出典

Schizophrenia Bulletin, sbx001, 2017

4 アブストラクト

作業記憶中の外側前頭皮質（DLPFC）および海馬の結合性の変化は、統合失調症（SCZ）の表現型と考えられるが、共通の遺伝的背景を有する他の精神障害との関連性は未知のままである。ここでは、双極性障害（BD）または大うつ病性障害（MDD）を有する患者のその病気に冒されていない一親等の存在を調べた。さらに私たちは、この表現型の独立した複製を、SCZ患者の一親等にまで提供することを目的とした。私たちは、N-backタスクにおける、SCZ（ $n = 62$ ）、BD（ $n = 66$ ）、MDD（ $n = 90$ ）の計218名の患者とその患者の一親等の健常対照者309名のfMRIデータを取得した。私たちは、DLPFC-海馬（ $PFWE = 0.031$ 、全てのP値の関心領域[ROI]を補正）に対する有意な群効果を観察した。事後の比較では、この効果は、SCZ親族に由来するものであることが明らかになった。SCZ親族は対照群、BD親族（ $PFWE = .015$ ）およびMDD親族（ $PFWE = .082$ ）と比較して、DLPFCおよび右海馬の負の機能的連結性の有意な増加を示した。DLPFCおよび右海馬の負の機能的連結性の有意な増加を示したSCZ親族、MDD親族（ $PFWE = .082$ ）も同様であった。コントロールに対するBD親族とMDD親族の比較では差はみられなかった（ $PFWE$ 値 $> .451$ ）。補足分析は、SCZ親族が、構造的差異を含む潜在的ノイズの範囲に対して頑強であることを示唆した。我々のデータは、SCZの中間表現型として、作業記憶中に変化したDLPFC-海馬の接続性をさらに支持する。このことは、この表現型がSCZに比較的特異的であり、気分-精神病スペクトルにおける他の遺伝的に関連する障害に影響されないことを示唆している。

5 キーワード

schizophrenia, working memory, imaging genetics, intermediate phenotype, fMRI

6 参考文献

6.1 統合失調症について

[1]Sullivan PF Kendler KS Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry . 2003;60:1187-1192.

[2]Weinberger DR . Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch

Gen Psychiatry. 1987;44:660-669.

[3]International Schizophrenia C, Purcell SM Wray NR et al Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature . 2009;460:748-752.

6.2 病態の定量化について

[4]Tost H Alam T Meyer-Lindenberg A. Dopamine and psychosis: theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. Neurosci Biobehav Rev . 2010;34:689-700.

[5]Meyer-Lindenberg A Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. Nature reviews Neuroscience. 2006;7:818-827.

6.3 ワーキングメモリについて

[6]Silver H Feldman P Bilker W Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003;160:1809-1816.

6.4 Functional Connectivity

[7]Cao H Dixson L Meyer-Lindenberg A Tost H. Functional connectivity measures as schizophrenia intermediate phenotypes: advances, limitations, and future directions. Curr Opin Neurobiol. 2016;36:7-14.

[8]Rasetti R Weinberger DR. Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. Curr Opin Genet Dev. 2011;21:340-348.

[9]Meyer-Lindenberg A Poline JB Kohn PD et al Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001;158:1809-1817.

6.5 統合失調症の脳機能ネットワークについて

[10]Rasetti R Sambataro F Chen Q Callicott JH Mattay VS Weinberger DR. Altered cortical network dynamics: a potential intermediate phenotype for schizophrenia and association with ZNF804A. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:1207-1217.

[11]Sigurdsson T Stark KL Karayiorgou M Gogos JA Gordon JA. Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. Nature. 2010;464:763-767.

6.6 DLPFCについて

[12]Bilek E Schafer A Ochs E et al Application of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the DLPFC alters human prefrontal-hippocampal functional interaction. J Neurosci. 2013;33:7050-7056.

6.7 fMRIについて

[13]Plichta MM Schwarz AJ Grimm O et al Test-retest reliability of evoked BOLD signals from a cognitive-emotive fMRI test battery. Neuroimage. 2012;60:1746-1758.

6.8 遺伝的リスクについて

[14]Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. Lancet. 2013;381:1371-1379.