

統合失調症の脳病態

前・側頭葉機能障害の関与と 臨床病期に即した検討の重要性

註:本ノートは、「笠井清登:統合失調症.Clinical Neuroscience 38: 232-234, 2020」に改変を加え、本症候群についての生物学的研究に従事する人への理解の助けとなることを意図したものです。臨床的に妥当なモデルを用いた研究が加速化し、本症候群をもつ本人や家族の抱える苦悩が少しでも早く、よりよく解決されることに役立つことを願っております。教育目的であれば、許可なく複写して配布しても問題ありません。もし引用される場合は、「NPO 法人 こころの健康に大切な情報を届ける会編:統合失調症の脳病態:前・側頭葉機能障害の関与と臨床病期に即した検討の重要性 ver 20200304.In: こころの健康図鑑 <https://kokoro-zukan.com/>」としてください。

■統合失調症とは

統合失調症は一般人口の約 0.3-0.7%程度に生じる症候群である。10 代後半から 30 代に発症年齢のピークがあり、男女比はほぼ一対一、男性の方が発症年齢が比較的早いとされる。幻覚・妄想などの陽性症状、情意減弱などの陰性症状、実行機能障害などの認知機能障害を主徴とする。陽性症状より、陰性症状や認知機能障害の方が生活のしづらさや社会適応度と関係が深い。前頭葉などの脳機能の微細な変調により、自分自身の認知、行動、状況などを俯瞰的にとらえるメタ認知機能にも影響が及ぶため、病識を持ちづらくなることも本症の特徴である。

急性に発症する場合もあるが、多くは、陽性症状、陰性症状、認知機能障害が最初は診断を満たさない閾値下レベルで徐々に始まる（前駆状態）。統合失調症の早期介入を目指して、前駆状態を見出すためのアットリスク状態（at risk mental state [ARMS]）という操作的基準が設けられており、この基準を満たす人の 10-20%程度が数年後までに精神病を発症するとされる。

発症原因は十分に分かっていないが、ドーパミン系、グルタミン酸・GABA 系などの異常の関与が明らかになってきている。周産期環境要因としては、冬生まれ、母体のウイルス感染などが、本症のリスクを上げることがエビデンスとなってきた（初期神経発達障害）が、近年では小児期・思春期の環境要因として、逆境体験（adverse childhood experiences (ACEs); 虐待などのトラウマ体験）、移民であることなどのマイノリティ状況、都市生活の社会構造ストレスなどが、本症のリスクを上昇させることが注目されている。薬理的にも、思春期・青年期の大麻使用という後期環境因子が本症のリスクを上げるとされている（後期神経発達障害）。

統合失調症の分かりやすい解説としては、『統合失調症』（村井、2019）[\[1\]](#)、『統合失調症の基礎知識—診断と治療についての説明用資料』（日本統合失調症学会監修『統合失調症』2013）[\[2\]](#)、ウェブサイト『[こころの健康図鑑](#)』（[NPO 法人 こころの健康に大切な情報を届ける会](#)）[\[3\]](#)、『統合失調症 UPDATE』（医学のあゆみ 2017）[\[4\]](#)などがある。当事者や家族の体験を視聴できるウェブサイトなども有用である（[J POP VOICE 『統合失調症と向き合う』](#)[\[5\]](#)）。



■統合失調症における前頭葉機能障害の関与

概説

統合失調症の前頭葉機能障害は、1980年代にPET/SPECT研究によって、前頭葉の血流低下が示されるようになったころから「hypofrontality」仮説として注目されるようになった [6]。また、80年代～90年代にかけて、統合失調症の認知機能障害の特徴についての研究が盛んに行われ、実行機能、言語流暢性、言語性記憶、注意、ワーキングメモリ、処理速度などの前頭葉がかかわる機能に障害をみとめた [7]。

1990年代～2000年代には、MRIを用いた脳局所体積計測やfunctional MRI (fMRI)を用いた脳局所機能評価が可能となり、統合失調症における前頭葉灰白質体積減少 [8, 9]や、ワーキングメモリ障害と対応する背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC)の機能低下 [10]が見出された。また、MR spectroscopy (MRS)により、主に前部帯状回 (anterior cingulate cortex; ACC)におけるNAA、グルタミン酸、GABAなどの濃度異常が明らかになった。以下、前頭葉の亜区域別に研究知見を詳述する。なお、側頭葉外側面の病態に関しては、後述の臨床病期ごとの病態において詳細に解説する。

背外側前頭前野

背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC) は Brodmann area (BA) 46 におおむね相当する。基礎神経科学分野においてワーキングメモリを担う部位として着目されたことから、統合失調症においても研究着手が早く、fMRIを用いてn-back task 施行時のBOLD信号異常などが明らかにされていった [10]。統合失調症患者の死後脳を用いた研究でも、BA46におけるスパインの密度減少が報告されている [11]。

下前頭回

BA44/45におおむね相当し、ミラーニューロン仮説に対応するとされる弁蓋部 (pars opercularis; BA44) とブローカ野に相当する三角部 (pars triangularis; BA45) に分かれる。慢性期の統合失調症患者を対象とし、MRIを用いてBA44/45の灰白質体積を評価した研究 [12]に



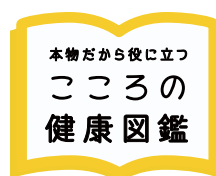
においては、BA45の方が灰白質体積低下が顕著であった。さらにこの所見は、初回エピソード統合失調症群と ARMS 群でも確認された [13]。一方、BA44 は、自閉スペクトラム症での灰白質体積低下が報告されており、本症の中核症候がコミュニケーション障害であることと符合する [14]。ブローカ野に相当する BA45 は言語機能というヒトに特徴的な機能を担い、個体発達上も遅い段階で成熟することから、統合失調症における BA45 の選択的障害は興味深い所見である。

前頭極

前頭極 (frontal pole) は BA10 に相当し、BA45 と同様、ヒトの個体発達上、最後に成熟してくる領域である。さまざまな要素的認知機能を統合したり、メタ認知などのヒトに特徴的な高次機能を担うとされている。前頭極は、MRI でアーチファクトが生じやすい部位でもあり、研究が DLPFC に比べて少ないが、近赤外線分光鏡 (near-infrared spectroscopy; NIRS) では評価しやすい部位である。NIRS 研究で、語流暢性課題施行時にもなう前頭極における酸素化ヘモグロビン濃度上昇が統合失調症群では弱く、その程度は全般的機能レベル (GAF) と関連することが報告されている [15]。

内側前頭前野

90 年代～2000 年代にかけて、心的外傷後ストレス障害の研究分野で、辺縁系の体積減少や過活動が報告され、その後、辺縁系を制御し恐怖条件付けの消去にかかわる部位としての ACC が着目されるようになった。こうした流れにより、統合失調症研究でも ACC への着目がなされるようになった。ACC は不安・恐怖の制御のみならず、さまざまな抑制性認知機能や社会性機能、自己の認知等にかかわることが知られるようになり、統合失調症でも非常に多くの報告がある。PET 研究では、ドーパミン D2 受容体結合能が同部位で減少しているとの報告がなされている [16]。



眼窩前頭皮質

統合失調症において、眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex; OFC) の sulco-gyral pattern が健常者と異なるという報告がなされている [17]。OFC は意思決定などに重要な役割を果たす領域であり、統合失調症の認知機能障害や情意障害との関連が示唆される。また、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) を用いた研究により、OFC と視床を結ぶ thalamocortical pathway の障害が見出された [18]。

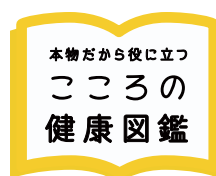
■統合失調症脳病態における前頭葉の位置づけ

上述のように、認知神経科学と脳画像解析の進歩により、統合失調症における前頭葉各亜区域の機能・構造異常が大まかには明らかになってきた。しかしながら、統合失調症の脳病態全体における前頭葉機能障害がどのように位置づけられるのか、統合的な定説はまだない。

鈴木・倉知は、側頭葉・辺縁系における脆弱性の上に前頭葉の機能低下が加わることにより発症に至るとする、統合失調症の側頭-前頭 2 段階発症仮説を提案している [19]。

福田は、脳生理マーカーである事象関連電位 (P50, P300, N100, mismatch negativity (MMN)) の統合失調症における異常を整理し、感覚ゲーティング機能をもつ視床などの異常が素因となり、次第に感覚皮質の異常が加わって発症に至り、病態の進行とともに前頭葉機能異常が加わるとしている [20]。

統合失調症の臨床病期①周産期の初期神経発達障害 (Clinical state 0)、②思春期の後期神経発達障害 (Clinical stage Ia)、③前駆期病態 (Ib) ④発症後早期病態 (Clinical stage II) において、③と④の共通点と相違点はほとんどわかっていない。わたしたちは国内多施設共同研究により、慢性期統合失調症患者における淡蒼球の体積増大を見出し [21]、つづいてその所見が思春期の閾値下精神病様体験 (psychotic-like experiences [PLEs])陽性者でも再現された [22]ことから、線条体-淡蒼球-前頭葉回路の異常に着目している。すなわち、脆弱性のある個人における線条体 D2 受容体の可塑性低下が、社会環境ストレスにより異常が蓄積し、下流の淡蒼球、特に外節の過活動につながり、前頭葉機能低下に至るとするものである。③のプロセスは、わたしたちの MRI, MMN, gamma oscillation などの一連の研究から、前頭葉-聴覚皮質-



視床回路におけるグルタミン酸・GABA 神経伝達系の過活性によるシナプス障害が考えられている [23]。

回路研究

統合失調症における前頭葉各亜区域の機能・構造異常が明らかになってきたが、皮質－皮質下回路の異常がどのように症候や社会生活障害に関連するのかはほとんど明らかになっていない。私たちは、統合失調症の状況予測機能障害やサリエンス異常に対応する分子回路基盤を、ヒト－非ヒト霊長類－げっ歯類の双方向的トランスレーショナル研究や、MRI 計測の国際連携によって明らかにするプロジェクトを推進している [24, 25]。このなかで、二つの回路について特に着目している。第一は、上記の線条体－淡蒼球外節－前頭葉回路である。第二に、これまで統合失調症の聴覚ミスマッチ陰性電位やガンマオシレーションの異常を明らかにしてきた [26, 27] 経験を活かし、聴覚予測・予測誤差信号の基盤となる前頭葉－聴覚皮質－視床回路について着目している。

思春期発達過程との関連の解明

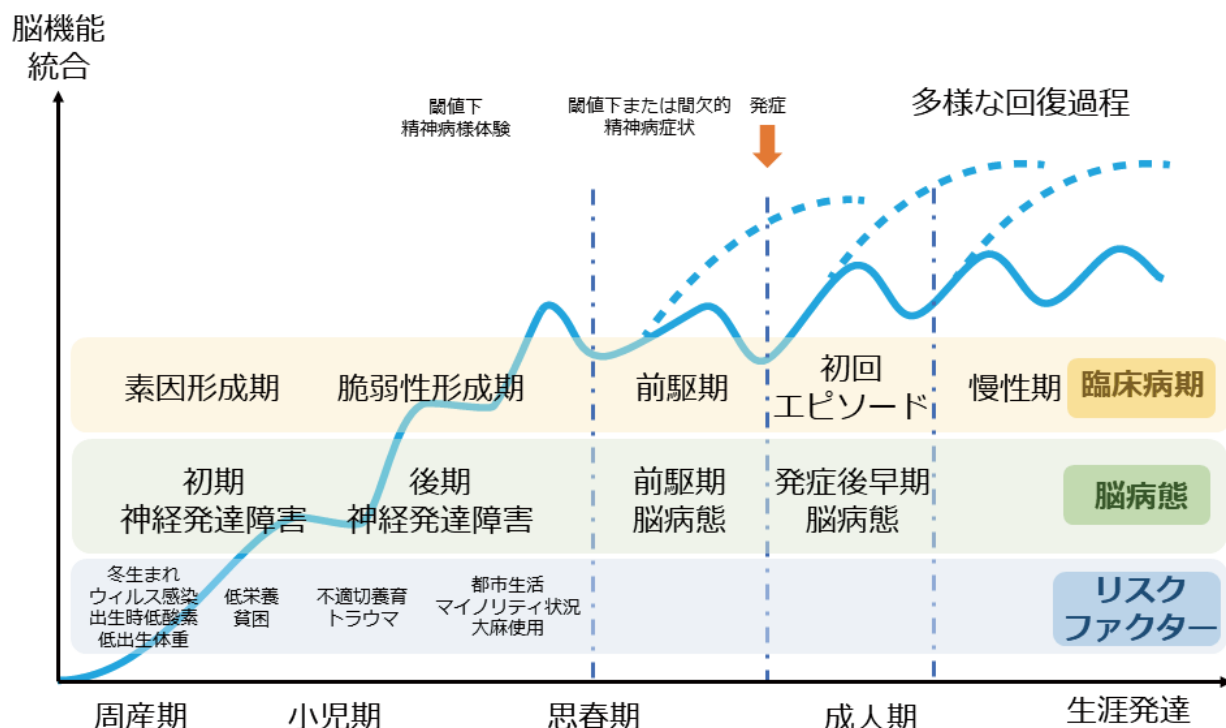
すでに述べたように、統合失調症の臨床病期における、②③④の共通点と相違点についての研究が不足している。これを解明するうえでは、健常思春期における前頭葉を含む皮質－皮質下連絡の機能成熟や再編成の分子回路基盤についての知見が不可欠である。このような背景から私たちは東京の世田谷区・三鷹市・調布市の一般住民基本台帳からの無作為抽出による約 3,000 名の思春期コホート [28] とそのサブサンプル・バイオマーカー研究 (population-neuroscience study of Tokyo TEEN Cohort [pn-TTC]) [29] を推進している。

筆者らが pn-TTC 11 歳において MRI 基底核体積と PLEs の関連を検討したところ、慢性期統合失調症でみられた淡蒼球増大の左右差所見 [21] が再現された [22]。このように統合失調症の発達精神病理学と思春期の発達科学を双方向的に検討していくことが今後とも求められる。思春期脳発達の分子回路機構の解明にもとづき、思春期発達過程中の統合失調症発症機構を検討することが望まれる。

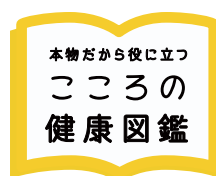


■統合失調症の生物学的研究に取り組む上での留意点: Clinical staging との対応

ヒトの生涯発達における脳機能統合過程の多様性と
統合失調症の臨床病期に即したリスクファクター・脳病態の解明



統合失調症は、自閉スペクトラム症や注意欠如多動症などの、スペクトラム概念としての発達障害とは異なり、人生のある時期から発病・発症があると考えられる疾患概念にもとづいている。したがって、素因形成期 (= 初期神経発達障害)、脆弱性形成期 (= 後期神経発達障害)、前駆期、発症後早期、慢性期という臨床病期 (clinical staging [30]) に沿って、それぞれの時期の脳病態を解明する必要がある。しかしながら、臨床病期に対応した、ドーパミン神経系とグルタミン酸・GABA 神経系の病態への関与はほとんどわかっていない。また、前駆期においてすでに脳病態が存在する研究結果が多いことを踏まえると、脳機能変化が始まる発病と、臨床症状が閾値を超える発症は、時期や病態基盤が異なる可能性がある。



1. 初期神経発達障害

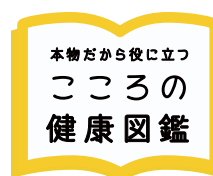
疫学・遺伝子研究の進展により、周産期のリスク因子（産科合併症、インフルエンザ感染など）や、神経発達に関連するリスク遺伝子が報告された。こうして、遺伝的素因や出生前後の環境因の相互作用により神経発達に微細な変化が生じ、思春期に発症に至るとする初期神経発達障害仮説が 1990 年代までに確立した [6]。したがって、統合失調症の発症リスクを上昇させる候補遺伝子の改変動物の研究や、妊娠期に母体に poly(I:C) を投与して仔マウスを解析する研究などは、初期神経発達障害に着目した、統合失調症の発症リスクを上昇させる素因形成の脳基盤を研究するものと位置づけられる。

2. 後期神経発達障害

統合失調症の初期神経発達障害仮説は、ウイルス感染など周産期の環境因子による素因形成に着目していた。近年、小児期・思春期の環境因子が後期神経発達障害をもたらし、統合失調症の発症リスクを上昇させる（脆弱性形成期）ことがエビデンスとなってきた [31, 32]。これらの環境因子とは、逆境体験（adverse childhood experiences (ACEs); 虐待などのトラウマ体験）、移民であることなどのマイノリティ状況 [33]、都市生活の社会構造ストレス [34] などである。また薬理学的にも、思春期の大麻使用が本症のリスクを上げるとされている。これらの社会構造ストレスがどのように脆弱性を形成するかの神経基盤の解明が望まれる。

3. 前駆期脳病態

1990 年代から 2000 年代にかけて、MRI 画像技術の進歩に伴い発症後早期の研究が進み、初期神経発達障害仮説に修正が加えられた。さらに、顕在発症に先行する前駆期に注目が集まり、統合失調症（精神病）を発症する可能性の高い臨床的ハイリスク群（ARMS）として定義された。また、一般出生児を長期間追跡したコホート研究により、思春期における精神病様体験（psychotic-like experiences [PLEs] または subclinical psychotic experiences [SPEs]）の存在がその後の統合失調症発症のリスクを高めることがわかった [35]。こうした一連の研究を踏まえ、2006 年に McGorry が統合失調症の臨床病期概念（素因形成期、脆弱性形成期、前駆期



(ARMS)、初回エピソード、不完全寛解、再発、繰り返す再発、難治化) を提唱し [30]、統合失調症の早期介入研究が盛んとなった。

筆者らの ARMS を対象とした生物学的研究 (Integrative Neuroimaging studies on Schizophrenia Targeting Early interevention and Prevention; IN-STEP [36]) でも、ARMS 群と健常群の間に MMN 振幅に有意な差を認めた [37]。また、聴性定常反応 (auditory steady state response; ASSR) でも ARMS の段階からガンマオシレーション (gamma band oscillation) の異常を認めた [38]。富山大学・メルボルン大学の高橋らは、ARMS の縦断 MRI 研究で、上側頭回灰白質の進行性体積減少を見出した [39]。

4. 発症後早期脳病態

1980 年代に初期神経発達障害仮説が確立したことにより、発症後早期の脳病態についてはいったん研究が停滞した。しかし、精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis; DUP) の長さが臨床的予後悪化と関連することが明らかとなった [40]ことから、初回エピソード患者を縦断的にフォローし脳病態進行を再検討する機運が高まり、2000 年前後に発症後早期病態の研究が世界各地で進められた。

筆者らは MRI を用いて統合失調症患者を初発時点からフォローする前向き縦断研究を行った。その結果、初回エピソード患者において上側頭回灰白質体積に 1.5 年間で平均約 7 % の進行性減少を認めた [41, 42]。上側頭回の機能プローブとして聴覚ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) を導入した検討も行い、初発期からの 1.5 年間に有意な振幅の進行性減衰を認め、MMN 振幅の減少度と上側頭回灰白質の減少度との間に有意な相関を認めた [43]。

MMN の発生機序にグルタミン酸 NMDA 受容体機能が関与すること [44]、死後脳研究で上側頭回体積減少部位に相当する BA41/42 におけるスパイン密度が減少していること [45]などから、統合失調症の発症後早期にグルタミン酸ニューロンと GABA ニューロンの回路の過活性が生じ、下流ニューロンにおけるスパイン密度減少が起きるとの仮説 [23]がたてられた。



5. 進行性脳病態仮説の検証

ARMS や初回エピソードを対象とした生物学的研究が数多く行われた結果、これらの臨床病期に進行性脳病態が生じている可能性が示唆された。これらの結果は、早期介入の必要性とそれによる良好な予後への期待のもととなる一方、クレペリンが記述した進行性の病としての統合失調症観を強化するおそれもある。慢性期統合失調症における縦断的 MRI 研究では進行性の減少を認めないとする報告が多い [46,47] ため、この減少はあっても前駆期や発症後早期に限局したものであろう。また、研究対象の選択バイアスにもとづき一部の重症な群のみの特徴をみている可能性も否定できない。

京都大学の久保田、村井らのグループは、横断研究ではあるが、さまざまな年齢の統合失調症患者を対象として、年齢と MRI で評価した皮質厚の相関を見たところ、回帰直線の傾きは、健常者のそれを超えるものではなかった [48]。筆者らも、near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いた語流暢性課題施行時の前頭部酸素化ヘモグロビン濃度変化と年齢の関連をみたところ、回帰直線の傾きは統合失調症群と健常群で有意な差をみとめなかった [49]。村井 [1] は、クリニシャンズ・イリュージョンという言葉を用いて、予後のよくない重症患者についてのイメージに基づいた研究結果の解釈は、統合失調症の全体像を見失いやすいとしている。Zipursky と Murray からも、“myth”という言葉を使って、統合失調症の進行性脳病態仮説を批判している [50]。

発症後早期における回復抵抗性の獲得の基盤となる進行性脳病態が本当に存在するのか、時期限定的なのか、可逆的なのか、特定の一群に認められるのか、については、げっ歯類・非ヒト霊長類等を用いたトランスレーショナル研究によって厳密に検証していく必要がある [51]。

6. 前駆期病態と発症後早期病態の区別

前駆期と発症後早期病態の連続性・非連続性については、これまで問題設定すらなされていないが、重要な課題である。MMN, ASSR, 上側頭回灰白質体積などのバイオマーカーを用いた研究では、前駆期と発症後早期において、程度の差はあれ、類似の異常が確認されている。思春期発達の過程での脆弱性形成により閾値下精神症状が生じている時期と、活発な精神症状にともなう use-dependent な機序が想定されうる時期とでは、神経生物学的な病態が異なる可能性は十分にある。筆者らの ARMS・初回エピソード研究からもヒントが得られる。MMN



振幅と血中 glutamate 濃度の相関を検討した研究では、ARMS 群ではみられなかった相関が、初回エピソード群ではみられている [52]。同様に、MMN と ASSR の相関研究においても、ARMS 群ではみられなかった相関が、初回エピソード群ではみられている [53]。ASSR を指標とした研究においても、ARMS 群では早期潜時成分は保たれ、後期潜時成分は低下していたが、初回エピソード群では両方の成分が低下していた [38]。

■文献

[1] 村井俊哉：統合失調症．岩波書店、2019.

[2] 福田正人：統合失調症の基礎知識—診断と治療についての説明用資料．日本統合失調症学会監修『統合失調症』2013、pp. 25-36

[3] 『こころの健康図鑑』（NPO 法人 こころの健康に大切な情報を届ける会）<https://kokoro-zukan.com/>

[4] 笠井清登、宮本有紀、福田正人企画：特集『統合失調症 UPDATE—脳・生活・人生の統合的理解にもとづく「価値医学」の最前線』．医学のあゆみ 261(10), 2017.

[5] J POP VOICE 統合失調症と向き合う <http://www.jpop-voice.jp/schizophrenia/>

[6] Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry. 1986 Feb;43(2):114-124.

[7] Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1994 Feb;51(2):124-31.

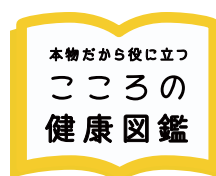
[8] Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies Am J Psychiatry. 2005 Dec;162(12):2233-45. Review.

[9] Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res. 2001 Apr 15;49(1-2):1-52. Review.

[10] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jun 5;98(12):6917-22.

[11] Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2000 Jan;57(1):65-73.

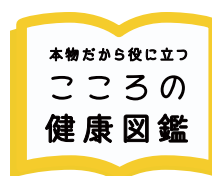
[12] Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S, Yamada H, Inoue H, Takei K, Aoki S, Kasai K. Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Sep;260(6):465-73.



- [13] Iwashiro N, Suga M, Takano Y, Inoue H, Natsubori T, Satomura Y, Koike S, Yahata N, Murakami M, Katsura M, Gono W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 May;137(1-3):124-31.
- [14] Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Yahata N, Aoki S, Kano Y, Kato N, Kasai K. Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2010 Dec 15;68(12):1141-7.
- [15] Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2008 Feb;99(1-3):250-62.
- [16] Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Jan;59(1):25-30.
- [17] Nakamura M, Nestor PG, Levitt JJ, Cohen AS, Kawashima T, Shenton ME, McCarley RW. Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder. *Brain.* 2008 Jan;131(Pt 1):180-95.
- [18] Kubota M, Miyata J, Sasamoto A, Sugihara G, Yoshida H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Thalamocortical disconnection in the orbitofrontal region associated with cortical thinning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):12-21.
- [19] Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Niu L, Matsui M, Seto H, Kurachi M. Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain.* 2005 Sep;128(Pt 9):2109-22.
- [20] 福田正人, 村井俊哉, 笠井清登, 池淵恵美: 統合失調症の認知障害論. *Progress in Medicine* 32: 2369-2375, 2012 年
- [21] Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2016 Oct;21(10):1460-6.
- [22] Okada N, Yahata N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiatry.* 2018 Nov 28;8(1):254.
- [23] Kasai K: Toward an interdisciplinary science of adolescence: insights from schizophrenia research. *Neurosci Res* 75: 89-93, 2013.
- [24] 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明 (革新脳) <https://brainminds.jp/>
- [25] 「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」 (国際脳) <https://brainminds-beyond.jp/ja/>



- [26] Tada M, Kirihara K, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Uka T, Komatsu M, Kunii N, Araki T, Kasai K. Gamma-band auditory steady-state response as a neurophysiological marker for excitation and inhibition balance: a review for understanding schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Clin EEG Neurosci*. 2019 Aug 12;1550059419868872. doi: 10.1177/1550059419868872. [Epub ahead of print]
- [27] Tada M, Kirihara K, Mizutani S, Uka T, Kunii N, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Nagai T, Araki T, Kasai K. Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis: A review. *Int J Psychophysiol*. 2019 Nov;145:5-14. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.009. Epub 2019 Mar 1. Review.
- [28] Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Koike S, Morimoto Y, Hoshino A, Kanata S, Fujikawa S, Endo K, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K; TTC Scientific and Data Collection Team. Cohort Profile: The Tokyo Teen Cohort study (TTC). *Int J Epidemiol*. 2019 Oct 1;48(5):1414-1414g. doi: 10.1093/ije/dyz033.
- [29] Okada N, Ando S, Sanada M, Hirata-Mogi S, Iijima Y, Sugiyama H, Shirakawa T, Yamagishi M, Kanehara A, Morita M, Yagi T, Hayashi N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Ikegame T, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Fujikawa S, Kanata S, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Araki T, Jinde S, Kano Y, Koike S, Endo K, Yamasaki S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Bundo M, Iwamoto K, Tanaka SC, Kasai K. Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 May;73(5):231-242.
- [30] McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ: Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 40: 616–622, 2006.
- [31] Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, Gallinat J, Giedd J, Grayson DR, Heinrichs M, Kahn R, Krebs MO, Leboyer M, Lewis D, Marin O, Marin P, Meyer-Lindenberg A, McGorry P, McGuire P, Owen MJ, Patterson P, Sawa A, Spedding M, Uhlhaas P, Vaccarino F, Wahlestedt C, Weinberger D. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 15: 485-515, 2016.
- [32] Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophatsanee N, Amir T, Yenn Thoo H, Oliver D, Davies C, Morgan C, McGuire P, Murray RM, Fusar-Poli P. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 17: 49-66, 2018.
- [33] Akdeniz C, Tost H, Streit F, Haddad L, Wüst S, Schäfer A, Schneider M, Rietschel M, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A. Neuroimaging evidence for a role of neural social stress processing in ethnic minority-associated environmental risk. *JAMA Psychiatry*. 2014 Jun;71(6):672-80.
- [34] Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, Wüst S, Pruessner JC, Rietschel M, Deuschle M, Meyer-Lindenberg A. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*. 2011 Jun 22;474(7352):498-501.
- [35] Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Nov;57(11):1053-8.
- [36] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K: A multimodal approach to investigate



biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res* 143: 116-124, 2013.

[37] Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, Araki T, Kasai K: Auditory mismatch and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res* 150: 547-554, 2013.

[38] Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koike S, Suga M, Araki T, Kobayashi T, Kasai K: Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 26: 1027-1035, 2016.

[39] Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, Kawasaki Y, Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 64: 366-376, 2009.

[40] Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T: Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62: 975-983, 2005.

[41] Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski A, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 156-164, 2003.

[42] Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer M, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW: Progressive decrease of left Heschl gyrus & planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60: 766-775, 2003.

[43] Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW: Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 521-529, 2007.

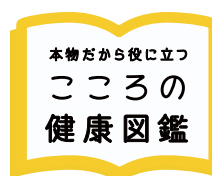
[44] Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC: Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 11962-11967, 1996.

[45] Glantz LA, Lewis DA: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 65-73, 2000.

[46] Yoshida T, McCarley RW, Nakamura M, Lee K, Koo MS, Bouix S, Salisbury DF, Morra L, Shenton ME, Niznikiewicz MA. A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 113: 84-94, 2009.

[47] Takahashi T, Wood SJ, Kawasaki Y, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C. Lack of progressive gray matter reduction of the superior temporal subregions in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 117: 101-102, 2010.

[48] Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophr Res* 125: 21-29, 2011.



[49] Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K. Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia: a multichannel near-infrared spectroscopy study. Schizophr Bull 41: 268-279, 2015.

[50] Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. Schizophr Bull 39: 1363-1372, 2013.

[51] Okano H, Sasaki E, Yamamori T, Iriki A, Shimogori T, Yamaguchi Y, Kasai K, Miyawaki A: Brain/MINDS: A Japanese national brain project for marmoset neuroscience. Neuron 92: 582-590, 2016.

[52] Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Kasai K: Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. Sci Rep 7: 2258, 2017.

[53] Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, Ohta K, Tani M, Tsuchiya M, Kanehara A, Morita K, Sawada K, Matsuoka J, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K. Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. Transl Psychiatry 8: 211, 2018.

