

統合失調症における疾患修飾について考える

鈴木道雄¹⁾

キーワード：1. 疾患修飾 2. 統合失調症 3. 病態進行
4. 精神症ハイリスク 5. 個別化医療

Key words：1. Disease modification 2. Schizophrenia 3. Disease progression
4. Clinical high-risk for psychosis 5. Personalized medicine

抄 録

疾患修飾とは、疾患の病態生理に作用して経過を改善する治療や介入と定義されるが、統合失調症において疾患修飾ということを考えられるであろうか。統合失調症の病因や病態生理は解明されていないとはいえ、統合失調症にはいくつかの有力な生物学的病態仮説があり、それらの仮説は相互に関連しているため、確実性の高いメカニズムに働きかけ、想定される病態プロセスの進行を少しずつでも阻止する手段を講ずることによって、統合失調症における疾患修飾がある程度可能となるかもしれない。本総説では、統合失調症の主要な病態生理仮説を概観し、そこから想定される病態進行プロセスについて述べ、それを阻止して疾患修飾に近づくための、精神症ハイリスクを対象としたアプローチの可能性と検討すべき課題について考察する。

1. はじめに

疾患修飾 disease modification とは、疾患の病態生理に作用して経過を改善する治療や介入と定義される (Cummings, 2009)。最近、アルツハイマー病の初めての疾患修飾薬である lecanemab が上市されたが、lecanemab は 18 ヶ月間の投与により、脳内アミロイド沈着を 50% 以上減少させ、認知症の進行を 27% 抑制することが報告されている (van Dyck et al., 2023)。

では、統合失調症において疾患修飾ということを考えることは可能だろうか。そもそも、統合失調症は、その病因や病態生理が解明されていないので、一定の病因、症状、経過、予後、病理組織学的所見などを備えた状態である「疾患 disease」とみなすことはできない。異質性 heterogeneity やスペクトラムとしての他の診断カテゴリーとの連続性も指摘されている。しかし、一方で、統合失調症にはさ

本論文の内容は第26回日本精神保健・予防学会学術集会で発表したものを中心にまとめた。

Consideration on the disease modification in schizophrenia

Michio Suzuki

1) 富山大学学術研究部医学系 神経精神医学講座, Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

さまざまな生物学的病態仮説があり、それらを支持する所見が蓄積されている。また、それらの有力な仮説の間には関連があり、必ずしも相互に排他的ではない。これらの点を考慮すると、確実性の高いメカニズムに働きかけ、病態プロセスの進行を少しずつでも阻止する手段によって、統合失調症における「疾患修飾」がある程度可能とならないであろうか。もしそうであれば、疾患修飾に寄与する治療や介入は、病前から発症後までのステージを包含することになるが、より早期の働きかけが有効と考えられ、それは広義の予防的アプローチと捉えることもできる(鈴木, 2023)。

本稿では、現時点で、病態生理(仮説)に基づき統合失調症の経過を改善する可能性のあるアプローチについて考えてみたい。

2. 統合失調症の病態生理仮説

1) 統合失調症の臨床経過

統合失調症は、より広範かつ multidimensional に認められる精神症性症候群 psychotic syndrome のうち、30%の転帰不良な一部分に過ぎないという見解から、精神症スペクトラム概念が提唱されている(Guloksuz and van Os, 2018)。その是非はともかく(Lawrie et al., 2010)、精神症症状 psychotic symptoms の強度と精神症性障害 psychotic disorder としての治療の必要性との関係(Johns and van Os, 2001)は、単純な直線的相関関係(連続性モデル)ではなく、精神症症状の強度がある一定のレベルを超えると治療の必要性が急激に増大する非連続性モデルが私たちの臨床実感に一致するように思われる。また、そのような非連続性には精神症症状以外の要因も関与すると考えられる。この非連続的な特徴は、私たちが統合失調症の臨床経過の中で「屈曲点」として捉えてきたものと同じかもしれない。「屈曲点」の背景にある病態生理は明らかではないが、それを解明することは早期介入や予防について考える時に非常に重要であろう。

2) 疾患修飾の対象としての病態生理(仮説)

統合失調症には、疾患修飾の対象となる病態生理があるであろうか。ここで、統合失調症の病態生理(仮説)について包括的にレビューすることはできないが、以下に主要なものについて、ごく簡単に触れておく。

統合失調症におけるドーパミン伝達異常については、ドーパミン D2 受容体の増加(Wong et al., 1986)、線条体のドーパミン合成能の増大(Hietala et al., 1995)、amphetamine 投与時の線条体からのドーパミン放出量の増大(Laruelle et al., 1996)などが報告されており、前シナプスにおける変化の方がより一致した所見である。ドーパミン合成能の増大は後に精神症に移行した精神症ハイリスク者[いわゆる clinical high-risk (CHR) または at-risk mental state (ARMS)]でも増大しており(Howes et al., 2011)、移行後にさらに進行したことも報告されている。また、抗精神病薬に反応しない統合失調症患者では増大がなく、異質性を示すという(Demjaha et al., 2012)。

神経発達障害仮説は統合失調症の病態仮説としてよく受け入れられている。初期の仮説は、胎生期を中心とした早期神経発達の偏りが、幼少期から軽微な脳機能の変化を引き起こすとともに、前頭前野など重要な部位が成熟する思春期により明らかな脳機能の異常として顕在化して発症するというものであった(Weinberger, 1987)。早期神経発達障害については、ニューロンの遊走障害などを示唆する組織学的変化(Akbarian et al., 1993)や出生コホート研究による小児期からの言語・運動発達の軽度の遅れ(Meier et al., 2014)など、少なからぬ支持する所見がある。しかし、その後の研究では、統合失

調症では、思春期あるいはそれ以降を含む出生後の脳の成熟過程であるシナプス再構成や髄鞘化の異常、すなわち後期神経発達(成熟)障害を示す所見が報告されている(Insel, 2010)。ゲノムワイド関連解析により、神経発達に関与する多様なシナプス関連蛋白遺伝子が統合失調症と最も関連することが報告されていることも(Trubetskov et al., 2022)、これらの早期神経発達および後期神経発達(成熟)の障害を支持するものである。

磁気共鳴画像(MRI)などによる脳構造の研究(鈴木, 2018)では、当初報告された脳室拡大や脳体積減少の所見は、発症時にすでに認められることから、神経発達障害に基づく固定的変化と考えられた。その後の研究で、初回エピソード統合失調症や精神症ハイリスクにおいて、経時的な灰白質減少などの進行性変化が見られることが明らかとなった。これらの所見は、後期神経発達(成熟)障害、神経毒性、神経変性などさまざまな解釈をされてきた。統合失調症に認められる灰白質減少に対応する組織変化は、錐体細胞の樹状突起スパインの減少(Glantz and Lewis, 2000)や樹状突起分枝の減少(Black et al., 2004)、すなわちシナプスの減少であると考えられる。これは古くから提唱されているシナプス刈り込みsynaptic pruningの過剰(Keshavan et al., 1994)によって説明することも可能で、近年の研究では神経炎症に関わる変化がその機序たりうることも示唆されている(Sekar et al., 2016)。

統合失調症の最も有力な病態仮説とも言えるN-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体機能低下仮説では、 γ -aminobutyric acid (GABA)ニューロンなどに存在するNMDA受容体の機能低下が、GABAニューロンによるグルタミン酸ニューロンへの抑制性コントロールの減退を惹起し、それによって生じるグルタミン酸の過剰放出によって、認知機能低下や行動変化、神経毒性による構造変化・変性が生じるとする。さらに、脳回路の成熟に伴い精神症症状が発現し、構造変化や認知機能低下の進行が生じる(Olney and Farber, 1995)。この仮説は、前頭前野におけるパルプアルブミン含有GABA介在ニューロンの減少(Lewis et al., 2005)や、大脳皮質の興奮性/抑制性(E/I)バランスの異常(Lewis et al., 2012)とも密接に関連する。NMDA受容体機能低下はドーパミン伝達を過剰に導くと考えられるので(Kegeles et al., 2000)、この仮説はドーパミン伝達異常を説明することも可能で、また神経発達障害、シナプス形成障害などとも関連する包括性を有する。

3) 統合失調症に想定される病態進行プロセス

統合失調症や精神症ハイリスクの生物学的研究の知見から、統合失調症に想定される病態進行プロセスを、著者なりにまとめたのが図1である(これはかなり乱暴な仮説に過ぎず、今後の研究により、必要な修正を施すべきものであることをご了承いただきたい)。

胎生期から出生後早期には、遺伝子変異によるシナプス形成などの神経発達関連蛋白の変化や、環境要因も影響して神経炎症/免疫系の変化が生じる。海馬や前頭前野では、GABA介在ニューロンの異常とNMDA受容体機能低下によるE/Iバランスの異常、それに伴う神経毒性や酸化ストレスにより、認知機能障害や脳の軽微な構造変化が生じて、統合失調症の発症脆弱性を形成する。思春期になると、神経回路の成熟過程に伴う神経伝達の変化、シナプス刈り込みの過剰、髄鞘化の異常などが起こり、脳の構造変化は進行し、それが陰性症状の発現に関与する。次いで、連合線条体への抑制減退によりドーパミン合成が増加して閾値下精神症が生じ、その進行により初回エピソード精神症として発症する。

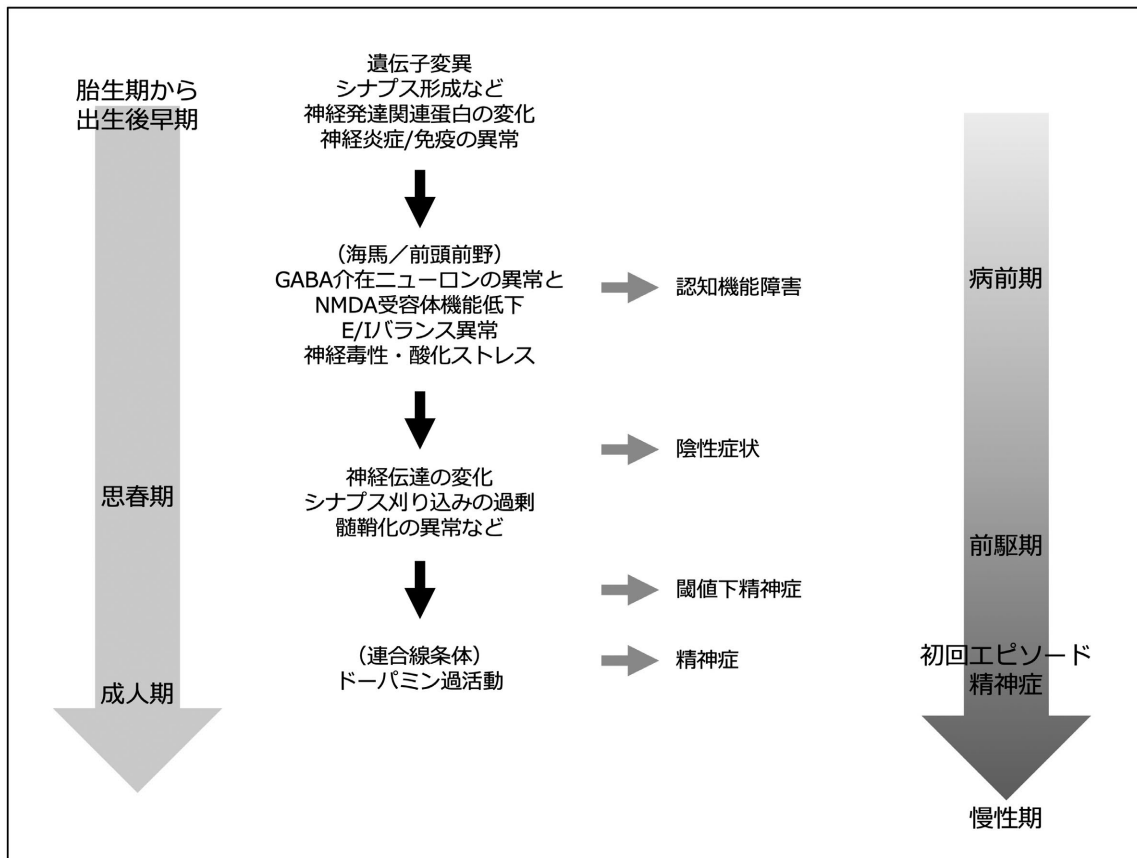


図1 統合失調症に想定される病態進行プロセス

GABA, γ -amino butyric acid; E/I, excitatory/inhibitory; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

3. 精神症ハイリスクを対象とした疾患修飾の可能性

精神症ハイリスクには、転帰の多様性と診断の不確かさ、それに伴う介入の倫理的問題など、多くの解決すべき課題があるが(鈴木ら, 2019), その一部に顕在発症前の統合失調症が含まれることから、潜在的には疾患修飾のアプローチの好適な対象であると考えられる。

1) これまでの研究

精神症ハイリスクを対象とした介入研究として、第二世代抗精神病薬、オメガ-3不飽和脂肪酸、認知行動療法(CBT)、CBT+抗精神病薬の効果が検討されている。これらの詳細については触れないが、抗炎症作用や神経保護作用を有するオメガ-3不飽和脂肪酸は、疾患修飾を意識した介入とも言える。最近のMei et al. (2021)のメタ解析によると、介入研究全体では12ヶ月後の精神症への移行率および12ヶ月後の減弱精神症症状(陽性症状)の重症度の減少が認められた。薬物療法と心理療法を分けた時、移行率への効果は心理療法のみ有意であった。

1990年代から開始された精神症ハイリスクの研究の経過の中で、精神症への移行率が低下しつつあることが知られている。その要因として、よりリスクの低い者の増加、早期の介入開始、紹介経路の変化などに加え、標準治療の変化、すなわち治療セッション数増加やCBTの導入の影響が指摘されている(Formica et al., 2022)。精神症への移行率が真に低下しているのであれば、精神症ハイリスクへの

早期介入・支援が、ある程度疾患修飾的な影響をもたらしていると言えるかもしれない。

2) 疾患修飾の可能性のあるアプローチ

精神症ハイリスクを対象とする場合、病期の違いにより、たとえ既存薬であっても、病態生理が進行した統合失調症に対するのとは異なる効果を発揮する可能性が考えられる。顕在発症後の統合失調症では、抗精神病薬（特に第二世代）が神経保護作用を示すことが示唆されているが（Vita et al., 2015）、精神症ハイリスクにおける先行研究では抗精神病薬の投与による明確なメリットは示されておらず、それ以外の薬剤についてはほとんど検討されていない。

次に、想定される上流の病態生理に働きかけることが考えられる。それには、GABA 神経伝達の改善（GABA_A α2 受容体アゴニスト、GABA_A 受容体アロステリックモデュレーターなど）、GABA-グルタミン酸回路機能（E/I バランス）の調整（GABA_B 受容体アゴニストなど）などが候補となりうる（Millan et al., 2016）。また、シナプス刈り込み過剰、髄鞘化の異常、神経炎症などを標的とするときは、抗炎症／抗酸化／神経保護／神経栄養作用を持つ物質などが候補となりうる。腸内細菌叢の改善（プロバイオティクスなど）も候補となるかもしれない。

このような抗炎症／抗酸化／神経保護／神経栄養作用のストラテジーによる前臨床研究は比較的活発で、統合失調症の神経発達障害モデル動物において、いくつかの薬剤や化合物が統合失調症に類似した表現型の発現を防止することが報告されている。しかし、ヒトへのトランスレーションについては、ハイリスク状態の対象選択や安全性などの課題もあり、まだ十分に進んでいない。前述のオメガ-3 不飽和脂肪酸の効果はある程度検討されているが、精神症移行に対する効果は一致しておらず（Amminger et al., 2015; Nelson et al., 2018）、脳構造・脳機能への影響は報告されていない。抗酸化作用を持つ N-acetyl cysteine（Carbungcal et al., 2014）や sulphoraphane（Matsuura et al., 2018）については、動物モデルにおける良好な結果から、ヒトにおける無作為化比較試験が行われつつあるが、結果はまだ公表されていないようである。著者らも、抗酸化作用のある apocynin と 5-HT_{1A} アゴニストである tandospirone をリード化合物とした新規化合物の効果を、統合失調症の神経発達モデル動物である新生仔期 MK-801 投与ラットにおいて検討し、良好な結果を得ているが（Uehara et al., 2021; 2022）、ヒトへのトランスレーションは今後の課題である。

なお、ニューロモデュレーション、心理社会的介入（認知機能トレーニングなど）、ニューロフィードバックなどの非薬物的介入も検討する価値がある。

3) 精神症ハイリスクを対象とした疾患修飾を目指す上での課題

精神症ハイリスクを対象とした疾患修飾を目指す上での課題は多い。

第一に、リスク予測の精度向上を図り、個別症例のリスク評価を可能としないといけない。精神症ハイリスクから精神症に移行するのはせいぜい3割程度であり、統合失調症はそのうちの6割程度である（鈴木ら, 2019）。統合失調症には、アルツハイマー病のβアミロイド沈着のような明確な病態生理指標（バイオマーカー）がないので、明確ではないリスクを指標に対象選択せざるを得ない。ひとつの解決法は、マルチモーダルな指標によるリスク予測の向上あるいは層別化であろう。指標の候補としては、遺伝的リスク（polygenic risk score）、臨床症状、認知機能、社会機能、トラウマ体験、脳構造、脳機能結合、ドーパミン機能、神経生理学的指標（mismatch negativity, gamma oscillation, 睡眠紡錘波）、赤血球膜脂肪酸、血液炎症マーカーなどが考えられる。このような研究はすでに行われてお

り (Clark et al., 2016; Koutsouleris et al., 2021), 著者らの予備的検討でも有望な結果が得られている (Takayanagi et al., 2024)。

第二に, 何をアウトカム指標とするかについても検討を要する。これまでの介入研究では, 主に精神症への移行 (あるいは統合失調症の発症) がアウトカムとされてきたが, 疾患修飾の効果を観る際は, それとともに認知機能, 社会機能を含む機能的転帰, さらに適切な生物学的病態生理指標などを含めることが望ましい。個人の脳機能の特徴を明確に評価することが可能になりつつあるので (Gordon et al., 2017), 将来的には個別の脳構造・脳機能変化をアウトカムとして評価する, 個別化医療としての疾患修飾を考えることができるかもしれない。

第三に, 疾患修飾の対象としての精神症ハイリスクを含む臨床病期 (ステージ) を同定するために, 従来の臨床症状による診断だけでなく, 脳構造・脳機能の変化に関する知見を利用することが潜在的に有用と考えられ, 今後の研究の発展が期待される。

4. おわりに

統合失調症の病態生理に関する知見について大まかに振り返り, 主として精神症ハイリスクにおける疾患修飾の可能性について述べた。明確な病態生理指標 (バイオマーカー) の欠如のために, 精神症ハイリスクに対するアプローチには, 特に対象選択における限界がある。より現実的には, 初回エピソード統合失調症患者を対象に, 疾患修飾候補薬を抗精神病薬と併用し, 臨床的指標だけでなく, 多様な病態生理指標に対する効果を検証する試験デザインであれば実行可能性は高く, その意義は大きいと思われる。将来的には, ニューロモデュレーションやニューロフィードバックなど, シナプス可塑性に働きかける低侵襲かつ個別的な非薬物的介入の可能性も期待される。

利益相反はない。本総説の内容は, 第26回日本精神保健・予防学会学術集会における特別講演の内容をまとめたものである。

【参考文献】

- 1) Akbarian S, Bunney WE Jr, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG: Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50:169-77, 1993
- 2) Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD: Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun* z6: 7934, 2015
- 3) Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough WT: Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:742-744, 2004
- 4) Cabungcal JH, Counotte DS, Lewis E, Tejada HA, Piantadosi P, Pollock C, Calhoun GG, Sullivan E, Presgraves E, Kil J, Hong LE, Cuenod M, Do KQ, O'Donnell P: Juvenile antioxidant treatment prevents adult deficits in a developmental model of schizophrenia. *Neuron* 83: 1073-1084, 2014
- 5) Clark SR, Baune BT, Schubert KO, Lavoie S, Smesny S, Rice SM, Schäfer MR, Benninger F, Feucht M, Klier CM, McGorry PD, Amminger GP: Prediction of transition from ultra-high risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and

- fatty-acid biomarkers. *Transl Psychiatry* 6: e897, 2016
- 6) Cummings JL: Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 5: 406-418, 2009
 - 7) Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD: Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 169: 1203-1210, 2012
 - 8) Formica MJC, Phillips LJ, Hartmann JA, Yung AR, Wood SJ, Lin A, Amminger GP, McGorry PD, Nelson B: Has improved treatment contributed to the declining rate of transition to psychosis in ultra-high-risk cohorts? *Schizophr Res* 243: 276-284, 2022
 - 9) Glantz LA, Lewis DA: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:65-73, 2000
 - 10) Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW, Newbold DJ, Greene DJ, Berg JJ, Ortega M, Hoyt-Drazen C, Gratton C, Sun H, Hampton JM, Coalson RS, Nguyen AL, McDermott KB, Shimony JS, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE, Nelson SM, Dosenbach NUF: Precision functional mapping of individual human brains. *Neuron* 95: 791-807, 2017
 - 11) Guloksuz S, van Os J: The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 48: 229-244, 2018
 - 12) Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Rökkölänen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Kirvelä O, Ruotsalainen U, Salokangas RKR: Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Lancet* 346: 1130-1131, 1995
 - 13) Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, Murray RM, McGuire P: Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: A prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 168: 1311-1317, 2011
 - 14) Insel TR: Rethinking schizophrenia. *Nature* 468: 187-193, 2010
 - 15) Johns LC, van Os J: The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev* 21: 1125-1141, 2001
 - 16) Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper TB, Carlsson A, Laruelle M: Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48: 627-640, 2000
 - 17) Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW: Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 239-265, 1994
 - 18) Koutsouleris N, Dwyer DB, Degenhardt F, Carlo Maj C, Urquijo-Castro MF, Sanfelici R, Popovic D, Oeztuerk O, Haas SS, Weiske J, Ruef A, Kambeitz-Ilankovic L, Antonucci LA, Neufang S, Schmidt-Kraepelin C, Ruhrmann S, Penzel N, Kambeitz J, Haidl TK, Rosen M, Chisholm K, Riecher-Rössler A, Egloff L, Schmidt A, Andreou C, Hietala J, Schirmer T, Romer G, Walger P, Francini M, Traber-Walker N, Schimmelmann BG, Flückiger R, Michel C, Rössler W, Borisov O, Krawitz PM, Heekeren K, Buechler R, Pantelis C, Falkai P, Salokangas RKR, Lencer R, Bertolino A, Borgwardt S, Nothen M, Brambilla P, Wood SJ, Upthegrove R, Schultze-Lutter F, Theodoridou A, Meisenzahl E: Multimodal Machine Learning Workflows for Prediction of Psychosis in Patients With Clinical High-Risk Syndromes and Recent-Onset Depression. *JAMA*

Psychiatry 78: 195-209, 2021

- 19) Laruelle M, Abi-Dargham A, vanDyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB: Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9235-9240, 1996
- 20) Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Owens DGC, Johnstone EC: The 'continuum of psychosis': scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry* 197: 423-425, 2010
- 21) Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW: Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6: 312-24, 2005
- 22) Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW: Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 35: 57-67, 2012
- 23) Matsuura A, Ishima T, Fujita Y, Iwayama Y, Hasegawa S, Kawahara-Miki R, Maekawa M, Toyoshima M, Ushida Y, Suganuma H, Kida S, Yoshikawa T, Iyo M, Hashimoto K: Dietary glucoraphanin prevents the onset of psychosis in the adult offspring after maternal immune activation. *Sci Rep* 8: 2158, 2018
- 24) Mei C, van der Gaag M, Nelson B, Smit F, Yuen HP, Berger M, Krcmar M, French P, Amminger GP, Bechdolf A, Cuijpers P, Yung AR, McGorry PD: Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 86: 102005, 2021
- 25) Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, Houts R, Poulton R, Moffitt TE: Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: Evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry* 171: 91-101, 2014
- 26) 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
- 27) Nelson B, Amminger GP, Yuen HP, Markulev C, Lavoie S, Schäfer MR, Hartmann JA, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger G, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD: NEURAPRO: a multi-centre RCT of omega-3 polyunsaturated fatty acids versus placebo in young people at ultra-high risk of psychotic disorders-medium-term follow-up and clinical course. *NPJ Schizophr* 4: 11, 2018
- 28) Olney JW, Farber NB: Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 998-1007, 1995
- 29) Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA:

- Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530: 177-183, 2016
- 30) 鈴木道雄：統合失調症の脳画像研究. *精神医学* 60 : 1319-1325, 2018
- 31) 鈴木道雄：精神保健・予防研究の現状と展望:精神症を中心に. *予防精神医学* 8 : 19-27, 2023
- 32) 鈴木道雄, 西山志満子, 樋口悠子, 高橋 努：今後の臨床・研究における早期精神病の絞り込み戦略のあり方. *予防精神医学* 4 : 61-66, 2019
- 33) Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, Higuchi Y, Nishiyama S, Tateno T, Mizukami Y, Akasaki Y, Furuichi A, Kobayashi H, Takayanagi M, Noguchi K, Tsujii N, Suzuki M: Prediction of psychotic disorder in individuals with clinical high-risk state by multimodal machine-learning: A preliminary study. *Biomark Neuropsychiatry* 10: 100089, 2024
- 34) Trubetskov V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JL, González Peñas J, González-Pinto A, Gopal S, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, Gutiérrez B, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, Khrunin A, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE, Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönngqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D, Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Meshulam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfulmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quedsted D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J,

- Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ, Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, Sim K, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmänn E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T, van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, Xu Z, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR, Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, Hougaard DM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG, Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S, Indonesia Schizophrenia Consortium, PsychENCODE, Psychosis Endophenotypes International Consortium, SynGO Consortium, Adolfsson R, Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH, Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A, Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, Mowry BJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC: Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* 604: 502-508, 2022
- 35) Uehara T, Kurachi M, Kondo T, Abe H, Zhao QL, Itoh H, Sumiyoshi T, Suzuki M: Apocynin-tandospirone derivatives demonstrate antioxidant properties in the animal model of schizophrenia. *Adv Red Res* 3: 100013, 2021
- 36) Uehara T, Kurachi M, Kondo T, Abe H, Itoh H, Sumiyoshi T, Suzuki M: Apocynin-tandospirone derivatives suppress methamphetamine-induced hyperlocomotion in rats with neonatal exposure to dizocilpine. *J Pers Med* 12: 366, 2022
- 37) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T: Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 388:9-21, 2023
- 38) Vita A, Peri LD, Deste G, Barlati S, Sacchetti E: The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: Does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 78: 403-412, 2015

- 39) Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660-669, 1987
- 40) Wong DF, Wagner Jr HN, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JKT, Malat J, Williams JA, O'Tuama LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenia. *Science* 234: 1558-1562, 1986