

特集 統合失調症の思春期病態と早期介入

統合失調症の早期病態解明・診断補助法開発：
ユースメンタルヘルスの実現に向けて

笠井 清登

2010年のNature誌新春号の巻頭言は、「これからの10年を精神疾患のために」と宣言した。この中で、統合失調症の早期発見や予防を目指す時代が来ていることや、精神医学者の神経生物学的素養の涵養の必要性が叫ばれている。統合失調症の脳病態は、遺伝的素因と周産期の危険因子による神経発達障害が本態とされ、発症後の臨床的進行に対応する神経変性の存在は否定されてきた。このため、抗精神病薬のほぼ生涯にわたる服薬で症状を緩和する治療観が確立してきた。しかし、神経画像の進歩と、精神病未治療期間（DUP）と予後不良の関係の解明により、統合失調症初回エピソードの脳病態進行を再検討する神経画像研究が盛んとなった。その結果、初回エピソード患者において、新皮質を中心とした進行性脳体積減少が明らかとなり、DUPを短縮し、早期介入を行うことの科学的根拠が明らかにされた。この脳部位・時期特異的な進行性体積減少の基盤となる分子病態がわかれば、新たな治療戦略の開発につながるという、基礎研究のパラダイムシフトの機運も生じている。学童期の精神病様体験（PLE）がその後の精神病発症を高率に予測すること、臨床的に定義されたat risk mental state（ARMS）の基準を満たすと、数年以内に10～30％程度の精神病発症を予測できることがわかり、ARMSの援助希求者に対するアプローチに関心が高まっている。ARMSに対する認知行動療法や不飽和脂肪酸の投与が顕在発症予防に有効である可能性や、ARMSから顕在発症に至る過程にも進行性脳体積減少が生じている可能性が示唆されている。私たちの推進しているIN-STEP（Integrative Neuroimaging studies for Schizophrenia Targeting Early intervention and Prevention）は、統合失調症前駆状態や初回エピソードの脳病態解明・早期診断法の開発を目指した、生物学的精神医学と社会精神医学の統合的研究である。こうした試みを通じて、思春期のこころの発達を学際的に支える「ユースメンタルヘルス」の確立や、地域で生活する市民一人一人がこころの健康について知り、破たんを予防し、支え、リカバリーや価値を追求する社会の実現に貢献したい。若手精神科医のメッセージとしては、精神疾患研究における神経画像が、病態解明や診断法開発のツールとして用いられることにより、疾患概念、基礎研究ストラテジー、治療パラダイムを変えうる意義を持っていることを強調したい。

＜索引用語：統合失調症，神経画像，臨床病期，前駆期，初回エピソード，早期介入，ユースメンタルヘルス＞

Ⅰ．統合失調症初回エピソード患者の
進行性脳病態

2010年のNature誌新春号の巻頭言は、「これからの10年を精神疾患のために」と宣言した¹⁾。この中で、統合失調症の早期発見や予防を目指す時代が来ていることや、精神医学者の神経生物学

的素養の涵養の必要性が叫ばれている。

統合失調症は、E.クレペリンが早発性痴呆（dementia praecox）を定義した頃より、臨床的な病態進行に対応する進行性脳病態の存在が想定されていた。戦前、内村祐之らの気脳写の研究で、側脳室の拡大所見と、罹病期間が長いほど拡大が

顕著であるとの報告がなされた⁴⁶⁾。しかし、半世紀以上にわたる死後脳研究で、神経変性所見（グリオーシス）が見つからず、「統合失調症の死後脳は神経病理学者にとって墓場である」との言葉が残され、統合失調症の発症後の進行性脳病態は否定されるに至った。一方、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、母体のウィルス感染、冬生まれなど）や、神経発達に関連するリスク遺伝子が報告され、1990年代までに神経発達障害仮説が確立した。こうした病態仮説の確立は、逆に、抗精神病薬のほぼ生涯にわたる服薬で症状を緩和する治療観への遠因となったともいえる。

しかし、神経画像の進歩により、Johnstone らによって頭部 CT における脳室拡大所見の再発見がなされ¹⁶⁾、続いて 1990 年代に入ると MRI を用いた脳体積計測が進歩し、統合失調症には健常者に比べて前頭葉、上側頭回などの灰白質体積減少が再現よく認められること、この所見は慢性期だけでなく、初回エピソード期にも既に認められることがわかってきた²¹⁾。一方、精神病未治療期間（duration of untreated psychosis；DUP）が長いことと抗精神病薬への反応性の不良や、社会的予後不良の関係が明らかとなり^{26,35)}、MRI を用いて統合失調症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 2000 年前後に盛んとなった。

各国での一連の研究の結果、初回エピソード患者において、新皮質を中心とした進行性脳体積減少を認める一群の存在が明らかとなり、DUP を短縮し、早期介入を行うことの科学的根拠が明らかにされた。われわれは、統合失調症患者を初発時点から約 18 ヶ月フォローする前方視的研究によって、上側頭回灰白質の構造・機能に発症後にも進行性異常を認めるかを検討した。具体的には、1.5 T-MRI を用いて、上側頭回のうち、ヘシエル回（Heschl's gyrus；ほぼ一次聴覚野に相当）と側頭平面（planum temporale；聴覚連合野や異感覚間連合野（ウェルニケ領域）の一部を含む）の灰白質体積を初発時点と 18 ヶ月後に計測

した。また、ヘシエル回の機能プローブとしては事象関連電位（event-related potentials；ERPs）成分ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity；MMN）を計測した。気分障害初回エピソード患者群および健常群を対照とした。聴覚性 MMN は、被験者が音刺激を無視している条件で、逸脱刺激に対する ERP から標準刺激に対する ERP を引いた差分波形から同定され、聴覚皮質における感覚記憶過程を反映するとされる。統合失調症患者を対象として MMN を計測した研究はこれまでも数多く報告され、多くの研究で振幅減衰が再現されている^{17,18,47)}。MMN は、その発生機構にグルタミン酸 NMDA 受容体の関与が示唆されている¹⁵⁾ことから、MMN の振幅減衰は統合失調症のグルタミン酸系異常仮説に合致する所見として注目されている。MMN の発生源はヘシエル回近傍であるとされていることから、もし統合失調症の病初期に上側頭回の進行性変化が存在するなら、初回入院時点から 18 ヶ月後に、ヘシエル回灰白質体積の進行性減少、MMN 振幅の進行性減衰、およびそれらの変化分に有意な相関を認めることが予測された。研究の結果、統合失調症初回エピソード患者におけるヘシエル回灰白質体積は、18 ヶ月で平均約 7 % の進行性減少を認めた¹⁹⁾。また、MMN 振幅も有意な進行性減衰を認めた³⁹⁾。ヘシエル回灰白質体積の減少度と MMN 振幅の減少度の間には有意な相関を認めた³⁹⁾。これらの所見は、気分障害初回エピソード群、健常群には認められなかった。

同じグループの Nakamura らは、大脳新皮質の総灰白質体積における 18 ヶ月間の変化を計測し、統合失調症初回エピソード群では平均 1.7 % の進行性減少を認めることを見出した³²⁾。一方、気分障害初回エピソード群では、気分安定薬の服用と関連すると考えられる、平均 3.6 % の進行性体積増大を認めた。新皮質灰白質を前頭、側頭、頭頂・後頭に区分すると、統合失調症における進行性変化は前頭および側頭に強く、頭頂・後頭では目立たなかった。最近、われわれと同様な結果を示す MRI 縦断研究が相次ぎ²⁰⁾、統合失調症の



図1 統合失調症概念のパラダイムシフト

統合失調症の病態解明と介入法開発を臨床病期に即して行い、進行阻止による予後の大幅改善，リカバリーの追求，ひいては発症予防を目指すべきとのパラダイムシフトが起きている。

脳体積の進行性変化は臨床症状・認知機能・社会機能レベルの変化と関連し^{13,27,51)}、初回エピソードに近い時点に強く、次第に弱まることが示され⁴⁸⁾、従来の神経発達障害仮説が修正されるに至った。

Lieberman ら²⁵⁾ は、統合失調症初回エピソード患者に対して非定型抗精神病薬または定型薬を二重盲検で投与し、2 年間縦断的にフォローアップする MRI 研究を行った。その結果、定型薬群では、総灰白質体積が進行性に 10 % 以上減少したのに対し、非定型薬群では有意な進行性変化が見られなかった。非定型抗精神病薬の神経保護作用とともに、定型抗精神病薬の神経毒性の可能性をもほのめかす結果であった。大麻使用者では、非使用者に比べて、初回エピソード後の進行性体積減少度が強かった³⁸⁾、cognitive enhancement therapy によって統合失調症患者の脳体積減少が抑止された⁹⁾ との報告もなされている。こうした臨床研究の結果を踏まえ、脳部位・時期特異的な

進行性体積減少の基盤となる分子病態がわかれば新たな治療戦略の開発につながるという、基礎研究のパラダイムシフトの機運が生じている。従来の出生前後の神経発達障害モデルのみに依拠した、統合失調症の遺伝的素因・脆弱性の獲得の研究から、思春期発症前後の臨界期という時間軸に沿った分子・回路・行動異常に着目するモデル動物研究が展開されつつある¹²⁾。

II. 統合失調症の早期介入に資する神経画像

さらに最近は初回エピソードに先行する前駆期 (prodromal stage) における早期診断・介入に注目が集まっている。思春期生徒の約 15 % が精神病様体験 (psychotic like experiences; PLEs) を抱えており³³⁾, その後の統合失調症圏障害の発症を高率に予測すること³⁶⁾, at risk mental state (ARMS) を臨床的に定義する²³⁾ と, 1~2 年で 20~30 % の精神病発症をきたすこと⁷⁾, などが明らかとなったためである。この時

期の病態解明のため、初回エピソードと同様なパラダイムにより、統合失調症前駆状態から顕在発症後までを追跡した MRI 研究が行われるようになった。その結果、前駆期においても、前頭前皮質、上側頭回などに進行性の体積減少を認めることがわかってきた^{34,40,42}。

ARMS への臨床的介入も検討がなされている。McGorry ら²⁹ は、一般的な臨床的対応 (Needs based intervention) または 1~2 mg/day のリスペリドン+認知行動療法のランダム割り付け試験で、6 ヶ月間の顕在発症率は後者の方が少ないが、12 ヶ月では両者に有意差がなくなることを報告している。McGlashan ら²⁸ は、オランザピンとプラセボの二重盲検試験を行い、1 年後にオランザピン服用群で 16.1 %、プラセボ群で 37.9 %と発症率の有意な差の傾向を認めるが、治療を中止してさらに 1 年後には有意差がなくなるとしている。Woods ら⁵⁰ は、アリピプラゾールを 8 週間投与するオープン試験を行い、前駆症状重症度の有意な低下を認めたとしている。しかしながら現時点では、統合失調症の前駆状態に対する現存の抗精神病薬の使用は極めて限定された状況以外では推奨されていない¹⁴。薬理的な介入の可能性として注目されているのが Omega-3 fatty acid であり、Amminger ら² が二重盲検試験で有意な発症移行率の低下を認めたとしている。一方、心理社会的なアプローチとして、ARMS に対する認知行動療法または通常対応のランダム化割り付け試験で、認知行動療法の方が顕在発症予防に有効であるとの報告があり³¹、有効かつ特異的な認知行動療法の開発へと発展していくことが期待される。

われわれは 2008 年より、ARMS や統合失調症初回エピソードの患者の相談や臨床的介入を行う専門外来 (こころのリスク外来)⁴⁴ を設けるとともに、統合失調症の早期病態解明や早期診断・治療法開発のための総合的研究 (integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention; IN-STEP) を開始した。ARMS と初回エピソード

患者で研究への同意が得られた方々に対し、各種神経画像 (MRI, DTI, fMRI, MRS, NIRS, ERP)、神経心理検査、血液ゲノム、血中アミノ酸・タンパク質のデータを取得している。現時点ではサンプル数が十分でなく、予備的な検討段階ではあるが、ARMS 者における表情模倣課題に伴う脳賦活、前部帯状回グルタミン酸濃度、MMN 振幅などに変化傾向を見出しており、今後サンプル数の増加につれて縦断的な検討を加えて、発症前後の臨界期の脳病態を統合的に明らかにしていきたい。

統合失調症を含む精神疾患の診断は、面接によるいくつかの臨床所見の組み合わせによって症候学的になされており、治療法選択、予後予測などの臨床判断について客観的なバイオマーカーが存在しないことが多くの医学疾患と異なる点である。統合失調症の科学的早期診断補助法の確立は、介入が必要な個人の同定の偽陽性を減少させることにつながる可能性があり、医療従事者にとってのみならず、当事者・家族にとっても切実な課題である。簡便・非侵襲的で、信号解析法・データ解析法が標準化されており、個々の症例に適用可能で、かつ多施設で実施可能な神経画像検査法が求められている。それらの条件を満たす近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy; NIRS) は、うつ症状を呈する患者の統合失調症と気分障害の鑑別診断補助について、2009 年より先進医療に認められた⁸。先進医療で用いられているものと同一のプロトコルを用いて、ARMS、初回エピソード患者の前頭部 NIRS 計測データを積み重ねているところであり、早期補助診断法として確立していきたい。

III. 臨床病期を考慮に入れた モデル動物研究の必要性

McGorry らは、他の医学疾患と同様に、統合失調症に初めて臨床病期概念を導入し³⁰、臨床病期に即した病態解明と介入法開発への方向付けを明確にした。初回エピソード患者における上側頭回灰白質体積の進行性減少と、ERP 成分 MMN

振幅の進行性減少が有意な相関を認めたこと³⁹⁾から、統合失調症の進行性脳病態にグルタミン酸系神経伝達の異常が関与することが示唆される。また、統合失調症の死後脳所見で、前頭前野や上側頭回の樹状突起スパインの密度減少^{10,41)}や、GABA 介在ニューロンの異常²⁴⁾が報告されている。これらを総合すると、統合失調症の発症前後の進行性脳病態と対応する分子病態として、以下の機序が想定されつつある。すなわち、GABA 介在ニューロンのポストシナプスに存在する NMDA 受容体の低機能を端緒として、共役するグルタミン酸ニューロンの一過性過興奮が生じるという反回性回路の異常が、初発を取り巻く急性幻覚妄想状態の時期に use-dependent に生じ、ターゲットニューロン上の樹状突起スパインの傷害が引き起こされるとの仮説が提出されつつある。こうした流れを受けて、スパインの密度低下という病理所見を中間表現型とし、それが部位・時期特異的に生じるといった、統合失調症の脳病態・臨床病期に即したモデル動物研究が報告されるようになってきた。たとえば、スパイン関連分子である Kalirin のノックアウトマウスでは、前頭皮質のスパイン密度低下が、3 週齢では生じず、12 週齢で生じる、またこの異常は海馬では生じないとしている⁶⁾。Nakazawa ら⁵⁾は、前脳特異的に GABA interneuron 上の NA1 のノックアウトマウスを作成し、思春期相当週齢以降に統合失調症に類似した行動異常を報告しているし、Hayashi-Takagi ら¹¹⁾は、RNAi による DISC1 の長期のノックダウンによって、スパインの退縮が起きる現象を観察している。このスパインの傷害を、非定型抗精神病薬によって防止・修復できる可能性も動物実験で示されつつある。Wang と Deutch⁴⁹⁾は、統合失調症モデルラットにおけるスパインの退縮が非定型抗精神病薬の投与によって可逆的に改善するが、定型薬ではそうした変化が起こらなかったとしている。さらには、疫学研究に基づいて、統合失調症の発症リスクを上昇させる環境因子を考慮に入れたり、ヒトと動物をつなぐ translatable な中間表現型を用いるモデル

動物研究の方向性も出てきた¹²⁾。今後はこうした分子機序を解明することによって、統合失調症の進行阻止による予後の大幅改善、ひいては発症予防にも資するものと考えられる。

IV. ユースメンタルヘルスの確立を目指して

早期介入によって予後が大幅に改善、また予防できる個人が存在する可能性が示され、統合失調症の概念、治療観にパラダイムシフトが起きている。これと呼応して、統合失調症の寛解を再定義³⁾するとともに、症状の消失のみならず、当事者のニーズ・価値に基づいてリカバリーを目指すことが本質的なアウトカムとして認識されつつある。

最近、国家の富として、従来の経済的富に代わって、ヒトのライフステージに沿って精神的資本を個人個人で高め、それが社会全体の精神的富につながるののパラダイムが国際的に生まれつつある⁴⁾。精神疾患は生涯有病率が一般人口の 46.4 %²²⁾にも及び、人生早期に発症し (1/2 は 14 歳まで、3/4 は 24 歳までに発症し²²⁾)、慢性的な社会生活障害をもたらすため、生活・生命への損失が甚大である。先進国の非感染性疾患による DALY (障害調整生命年) は、全疾患中精神疾患がトップであり、統合失調症も全疾患の 2 % を占める³⁷⁾。このように思春期を含む人生早期までに発症する精神疾患を修復し、予防することは、国家の精神的富の追及にとっても最優先課題であり、国際的に精神疾患をガン・循環器疾患と並ぶ三大疾患と位置付け、精神保健医療対策を格段に強化する潮流が生まれている。

では、なぜ統合失調症を代表とする精神疾患は、思春期が好発期なのだろうか。ヒトは、霊長類からの進化の過程で、前頭前野を格段に発達させ、自己意識・自我、言語による自己制御、内発的・将来の予測に基づく行動、主観的価値の形成などのヒト独自の精神機能を持つに至った。この前頭前野とそれが担う高度な精神機能は、個体発達上も、思春期に社会との交通や自己制御によって成熟を遂げる。その過程の遺伝・環境相互作用によ

る変異として統合失調症をとらえるなら、なぜ思春期発症なのか、なぜ自我障害が本態なのか、が理解できる⁴³⁾。

われわれは、思春期のこころの発達とその障害の予防、修復を、精神医学、神経科学、人文社会諸科学との学際的連携によって支える「ユースメンタルヘルス」の確立を目指したい。その一環として、東京大学で「こころの発達と障害の教育研究コンソーシアム」を展開している⁴⁵⁾。生物学的精神医学と社会精神医学を融合し、地域で生活する市民一人一人がこころの健康について知り、破たんを予防し、お互いに支え、リカバリーや価値を追求する社会の実現に貢献したい。

謝 辞

東京大学精神医学教室のIN-STEP研究メンバーや、研究に参加して下さっている当事者・家族の方々、そして国内外の共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) A decade for psychiatric disorders. *Nature*, 463; 9, 2010
- 2) Amminger, G.P., Schafer, M.R., Papageorgiou, K., et al.: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 66; 700-712, 2010
- 3) Andreasen, N.C., Carpenter, W.T. Jr., Kane, J. M., et al.: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162; 441-449, 2005
- 4) Beddington, J., Cooper, C.L., Field, J., et al.: The mental wealth of nations. *Nature*, 455; 1057-1060, 2008
- 5) Belforte, J.E., Zsiros, V., Sklar, E.R., et al.: Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci*, 13; 76-83, 2010
- 6) Cahill, M.E., Xie, Z., Day, M., et al.: Kalirin regulates cortical spine morphogenesis and disease-related behavioral phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106; 13058-13063, 2009

- 7) Cannon, T.D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., et al.: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65; 28-37, 2008
- 8) Cyranoski, D.: Thought experiment. *Nature*, 469; 148-149, 2011
- 9) Eack, S.M., Hogarty, G.E., Cho, R.Y., et al.: Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67; 674-682, 2010
- 10) Glantz, L.A., Lewis, D.A.: Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 65-73, 2000
- 11) Hayashi-Takagi, A., Takaki, M., Graziane, N., et al.: Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. *Nat Neurosci*, 13; 327-332, 2010
- 12) 疋田貴俊, 神谷 篤: 精神疾患モデル動物の可能性: 遺伝子から神経回路へ. *実験医学*, 28; 2205-2210, 2010
- 13) Ho, B.C., Andreasen, N.C., Nopoulos, P., et al.: Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 585-594, 2003
- 14) International early psychosis association writing group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry*, 187; 120-124, 2005
- 15) Javitt, D.C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., et al.: 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
- 16) Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D., et al.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2; 924-926, 1976
- 17) Kasai, K., Okazawa, K., Nakagome, K., et al.: Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study. *Schizophr Res*, 35; 141-156, 1999
- 18) Kasai, K., Nakagome, K., Itoh, K., et al.: Impaired cortical network for preattentive detection of

change in speech sounds in schizophrenia : a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry*, 159 ; 546-553, 2002

19) Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al. : 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

20) Kempton, M.J., Stahl, D., Williams, S.C., et al. : Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia : a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res*, 120 ; 54-62, 2010

21) Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., et al. : Schizophrenia, “just the facts” : What we know in 2008, part 3 : neurobiology. *Schizophr Res*, 106 ; 89-107, 2008

22) Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., et al. : Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 593-602, 2005

23) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文 : 統合失調症前駆症状の構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes ; SIPS) 日本語版の信頼性の検討. *日本社会精神医学会雑誌*, 15 ; 168-174, 2007

24) Lewis, D.A., Hashimoto, T., Volk, D.W. : Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6 ; 312-324, 2005

25) Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., et al. : Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 361-370, 2005

26) Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., et al. : Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients : a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 975-983, 2005

27) Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Lim, K.O., et al. : Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 58 ; 148-157, 2001

28) McGlashan, T.H., Zipursky, R.B., Perkins, D., et al. : Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for

psychosis. *Am J Psychiatry*, 163 ; 790-797, 2006

29) McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J., et al. : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 921-928, 2002

30) McGorry, P.D., Hickie, I.B., Yung, A.R., et al. : 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) Morrison, A.P., French, P., Walford, L., et al. : Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 185 ; 291-297, 2004

32) Nakamura, M., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., et al. : Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI study. *Biol Psychiatry*, 62 ; 773-783, 2007

33) Nishida, A., Tani, H., Nishimura, Y., et al. : Association between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among Japanese early teens. *Schizophr Res*, 99 ; 125-133, 2008

34) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., et al. : Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 ; 281-288, 2003

35) Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., et al. : Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162 ; 1785-1804, 2005

36) Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al. : Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder : a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 57 ; 1053-1058, 2000

37) Prince, M., Patel, V., Saxena, S., et al. : No health without mental health. *Lancet*, 370 ; 859-877, 2007

38) Rais, M., Cahn, W., Van Haren, N., et al. : Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychi-*

atry, 165 ; 490-496, 2008

39) Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., et al. : Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 521-529, 2007

40) Sun, D., Phillips, L., Velakoulis, D., et al. : Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res*, 108 ; 85-92, 2009

41) Sweet, R.A., Henteloff, R.A., Zhang, W., et al. : Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34 ; 374-389, 2009

42) Takahashi, T., Wood, S.J., Yung, A.R., et al. : Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 66 ; 366-376, 2009

43) 滝沢 龍, 笠井清登, 福田正人: 自分自身を変えるところと脳—人間の精神機能と自己制御性—. *こころの科学*, 150 ; 100-106, 2010

44) 東京大学医学部附属病院精神神経科: こころのリスク外来 (<http://plaza.umin.ac.jp/~arms-ut/>)

45) 東京大学こころの発達と障害の教育研究コンソーシアム (<http://cermdd.umin.jp/>)

46) 内村祐之, 大山恭次郎: えんつえふあろぐらふい

—ニヨル精神分裂症の研究. *神経学雑誌*, 7 ; 253-295, 1934

47) Umbricht, D., Krljes, S. : Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 ; 1-23, 2005

48) van Haren, N.E., Pol, H.E., Schnack, H.G., et al. : Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*, 63 ; 106-113, 2008

49) Wang, H.D., Deutch, A.Y. : Dopamine depletion of the prefrontal cortex induces dendritic spine loss : reversal by atypical antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 33 ; 1276-1286, 2008

50) Woods, S.W., Tully, E.M., Walsh, B.C., et al. : Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome : an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl*, 51 ; s96-s101, 2007

51) Zipparo, L., Whitford, T.J., Redoblado Hodge, M.A., et al. : Investigating the neuropsychological and neuroanatomical changes that occur over the first 2-3 years of illness in patients with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 531-538, 2008

Integrative Studies for Early Psychosis : Toward Realizing Youth Mental Health

Kiyoto KASAI

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

The editorial of the new-year issue of *Nature* 2010 features “A decade for psychiatric disorders”. The DALY estimation clearly shows that psychiatric disorders are the top source for burden of diseases to the individual life and society. Schizophrenia is a most devastating psychiatric disorder in which the onset is usually at youth and the cognitive dysfunction persists for life-long in some patients. Schizophrenia is associated with neurodevelopmental abnormalities. It has been unknown whether post-onset progressive pathology is also present in schizophrenia until the recent sophistication of in vivo neuroimaging techniques. Longitudinal neuroimaging studies on first-episode schizophrenia have shown a progressive deterioration of structure and function of neocortical regions in the early stage of the disorder. Insult to dendritic spines through glutamatergic dysfunction may underlie this process, which may in turn be a promising molecular target for intervention to improve the functional outcome of schizophrenia. More recently, the question of whether early intervention can be targeted at prodromal stage of schizophrenia has called special attention in psychiatry. In University of Tokyo, the integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention (IN-STEP) is ongoing. Through these efforts, we would like to contribute to the establishment of “youth mental health”, where every youth in the community can know, prevent, and have easy access to needs- and value-based services, and pursue mental well-being and recovery.

＜Author’s abstract＞
