

統合失調症のエンドフェノタイプについて ——神経生理指標を中心に——

石井 良平¹⁾, 高橋 秀俊²⁾, 栗本 龍¹⁾, 青木 保典¹⁾, 池田 俊一郎^{1,3)},
畑 真弘¹⁾, 池澤 浩二⁴⁾, カヌエト レオニデス⁵⁾, 中鉢 貴行²⁾,
岩瀬 真生¹⁾, 武田 雅俊¹⁾

Ryouhei Ishii, Hidetoshi Takahashi, Ryu Kurimoto, Yasunori Aoki, Shunichiro Ikeda,
Masahiro Hata, Koji Ikezawa, Leonides Canuet, Takayuki Nakahachi, Masao Iwase,
Masatoshi Takeda : Endophenotypes in Schizophrenia : A Review of Electrophysiological Studies

統合失調症には現時点で客観的な診断法はなく、幻聴や妄想など、言語的で主観的な精神症状の組み合わせに基づいて診断される。しかし、遺伝子研究を行う際にこれらの症状群を表現型として用いるには、十分な客観性と妥当性を欠いているため、エンドフェノタイプ (endophenotype) という概念が用いられるようになった。エンドフェノタイプとは、遺伝的に規定される要因の大きい生物学的特徴で、疾患であるか否かという従来の表現型ではなく、疾患と関連して種々の検査によって初めて観察できる客観的で定量可能な表現型を指す。これまでに、コンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT) や核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI), MRI をさらに応用した拡散テンソル画像 (diffusion tensor image : DTI) などの脳構造画像検査, 機能的核磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) や, ポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET), 核磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy : MRS) などの脳機能画像検査, 認知機能などの神経心理学的評価に加えて, プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition : PPI) や, 脳波 (electroencephalography : EEG), 脳磁図 (magnetoencephalography : MEG), 近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) などの神経生理指標も用いられてきた。本稿では, 主にこれらの神経生理指標を用いた統合失調症のエンドフェノタイプ研究のこれまでの知見を紹介し, エンドフェノタイプ概念の現状と問題点, 今後の展望を概説する。

<索引用語 : 統合失調症, エンドフェノタイプ, 全ゲノム関連解析 (GWAS), 脳波 (EEG),
プレパルス・インヒビション (PPI)>

著者所属 : 1) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

2) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所児童・思春期精神保健研究部, National Center for Neurology and Psychiatry

3) 大阪府四條畷保健所, Shijounawate Public Health Institute, Osaka Prefectural Government

4) 池澤クリニック, Ikezawa Clinic

5) ユーロエスベス神経科学研究センター, Neuroscience Research Center, Euroespes

編注 : 編集委員会からの依頼による総説論文である。

1. はじめに

1960～70年代にかけて、世界的な精神医療改革運動と反精神医学の大きなうねりの中で、わが国では生物学的な精神医学研究が批判され、遺伝学や神経病理学、精神生理学といった生物学的研究が大きく後退し停滞した時期が続いた。特に統合失調症に関しては「生物学的な異常によって発病するような病気ではない」という反論がなされ、家庭や養育環境、社会状況など心理社会的要因のみで説明できる非器質性の精神疾患であるという主張が議論されていた時期があった^{1,99)}。

しかし1970年代の後半に入り、疫学的な研究から統合失調症発症への遺伝因子の関与の高さが報告され⁵⁶⁾、また当時開発されたコンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT) を用いて、統合失調症患者に側脳室の拡大や前頭葉の萎縮が見られることが報告される¹⁰⁸⁾ など、あらためて統合失調症の生物学的な異常を示唆する知見が海外から相次いで報告されたことから、「統合失調症は脳に器質的な異常を認めない疾患である」という考え方は見直しを迫られることになった。こうした国内外における精神医学を取り巻く状況の安定化から、1980年代に入りわが国でもようやく統合失調症の生物学的研究が本格的に再開された。

その後の生物学的精神医学の各領域における膨大な知見から、現在では統合失調症が脳の機能異常によって引き起こされる生物学的な病気であることが広く認められている^{12,34)}。養子研究や双生児研究などの遺伝疫学的研究から、統合失調症の発症には、多因子の遺伝要因と、産科合併症、出生季節性、都市部での出生・生育などの環境要因との相互作用が深く関わっていることが示唆されている⁵⁹⁾。特にその発症に関わる遺伝要因の比率、すなわち遺伝率 (heritability) は80～85%程度と見積もられており、疾患発症に関する遺伝的寄与は大きい⁴⁴⁾。

統合失調症の発症に関わる遺伝・環境要因を統合的に説明する1つの試みとして、1980年代後半から神経発達障害仮説が提唱され、最も有力な

仮説として議論されてきた¹⁰⁹⁾。これは大脳の分化発達の時期に受けた脳障害が固定されて非進行性に発症前の十数年間存在し、思春期になりストレスが加わるとその障害に起因する症状が初めて顕在化してくるという仮説で、Zubinの脆弱性モデル¹¹⁷⁾、Ciompiの長期展開モデル¹⁷⁾を取り入れながら、遺伝と環境の相互作用の面から説明することを試みたものである。

しかし今日に至るまで、人口の1%が罹患するこの疾患について、根本的な原因に迫る知見の蓄積と説得力のある発症仮説の提唱がなされているとは言いがたい。神経病理、生化学、生理学などの生物学的な研究の各分野で報告されてきた数多くの知見は、他の研究で再現性が認められず短期間で忘れ去られていくということが続いている⁶⁹⁾。特に遺伝子研究では、1つの研究で関連ありと認められた結果が他の研究でなかなか再現されないということを繰り返してきた^{48,100)}。先述の神経発達障害仮説も、患者の脳が発症時にすでに萎縮しているという脳構造画像研究の報告がある⁵³⁾ことなどから、「発症前の十数年間は胎生期の脳障害が固定されて無症候性のまま存在し進行しない」という仮定について、修正を迫られている^{30,65)}。

本稿は、統合失調症の生物学的研究において、ここ十数年ほどの間に積極的に取り組まれてきたエンドフェノタイプ (endophenotype) の概念について、その定義と特徴、現状と問題点の概説を試みたものである。エンドフェノタイプについてはすでに先行する総説が和文英文問わず数多く出版されている^{3,22,44,48,57,60,76,78,79,81,93,101)}ので、総論的な記述についてはそれらを援用しながら、次項ではまずその定義と特徴について述べたい。

2. エンドフェノタイプとは

これまで統合失調症の遺伝子研究は二重の困難な状況にあると指摘されてきた¹¹⁵⁾。第一に、前述したように統合失調症の発症には多数の遺伝子が関与しているが、個々の遺伝子効果が弱いうえに、様々な環境要因も複雑に発症に関わっている

表1 エンドフェノタイプの基準（文献25より）

1. 対象とする集団においてエンドフェノタイプは疾患と関連がある。
2. エンドフェノタイプには遺伝性がある。
3. エンドフェノタイプは状態非依存性である（疾患が活動性であるかどうかにかかわらず存在する）。
4. 家系内の罹患者はエンドフェノタイプを家系内の非罹患者よりも高率に有する。
5. 家系内で罹患者が持っているエンドフェノタイプを、家系内の非罹患者は一般人口よりも高率に有する。

点である。遺伝子解析技術の進歩や多施設共同研究体制の整備など、急速に進展してきたゲノム解析の成果としていくつかのリスク変異が同定されてきたが、現時点でどの遺伝・環境要因がどのように発症に関わっているのかほとんど明らかになっていない。これは統合失調症のみならず主要な精神疾患、また高血圧、糖尿病、がんなどの多くの複雑疾患にも共通する問題点である⁴⁴⁾。

さらに2点目として、統合失調症の診断の難しさが挙げられる。現在、アメリカ精神医学会によって作成され、精神障害の診断体系として汎用されているDSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) が定める統合失調症の診断基準は、言語的かつ主観的である精神症状の組み合わせに基づく操作的なものであり、生物学的な研究に用いるには十分な妥当性を欠いている⁹³⁾。信頼性を確保するために病態生理を仮定しないということを前提にして作られているDSMの診断基準が、なんらかの特異性を持った群を抽出することができるのか当初から疑問が持たれており、過去にいくつかの改善は試みられたものの克服し難い限界として指摘されてきた⁷⁶⁾。

特にこの2点目の問題は、精神症候学的な診断基準の遺伝学における表現型としての不適格性、すなわち統合失調症の「外的な表現型」(エクソフェノタイプ: exophenotype) の遺伝学研究での限界と換言しうる。この問題点を解決すべく導入された概念が、表面上の症候としては観察できないが、遺伝的に規定される要因の大きい生物学

的特徴で、種々の検査によってはじめて観察できる客観的で定量可能な「内的な表現型」、すなわちエンドフェノタイプ (endophenotype) である。Gottesmanらが初めてこの用語を用いたのは1972年²⁴⁾であるが、これと前後してほぼ同様の意味合いを持つ「中間表現型 (intermediate phenotype)」、[生物学的マーカー (biological marker)]、[無症候性の特性 (subclinical trait)]、[脆弱性マーカー (vulnerability marker)] といった概念が次々と提唱された。しかしエンドフェノタイプという概念には、これらの用語に比べ「遺伝学的研究における表現型として用いる」ことをより念頭に置いているという特徴がある。すなわちエンドフェノタイプには、疾患脆弱性遺伝子多型と臨床的表現型の特性のどちらにも関与し、かつそれぞれの特性をより厳密に識別するための手段を提供するという役割が期待されてきた⁹³⁾。そのため、前述のGottesmanは2003年に、エンドフェノタイプは5つの基準を満たす必要があると定義した (表1)²⁵⁾。

エンドフェノタイプの概念を用いた研究は、統合失調症の他にも双極性障害⁹⁾、注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactive disorder: ADHD)⁸⁷⁾、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)⁸⁵⁾ などの遺伝子解析にも用いられており、精神疾患以外では、不整脈の一種であるQT延長症候群の発症に関わる遺伝子多型がこのエンドフェノタイプの概念を用いて解析され同定されている⁵²⁾。またエンドフェノタイプの概念は、動物モデル研究へ応用が可能である点でも有用である。動物は幻聴や妄想といった言語的な主観症状の表出がほとんど不可能であるが、その代わりに動物でも定量可能な客観的指標であるエンドフェノタイプを用いることで、動物モデルを用いた行動遺伝学的解析を行うことができる。さらに、エンドフェノタイプを生物学的マーカーとして定義することができれば、臨床的診断マーカーとしても有用となる可能性がある。

国際的なエンドフェノタイプ研究の広がり現状を量的に視覚化するために、PubMedで「エ

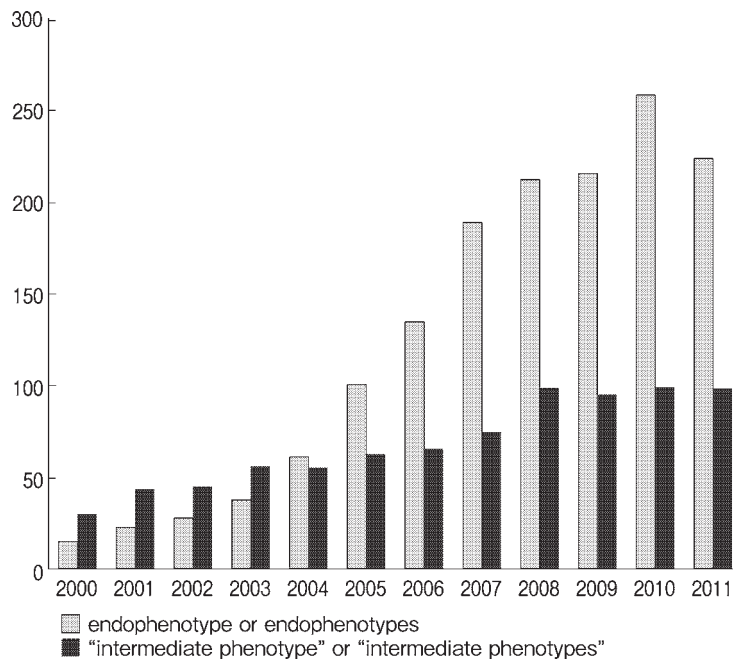


図1 エンドフェノタイプに関する論文数の推移 (2011年分は8月末まで)

ンドフェノタイプ」(endophenotype/endophenotypes)をキーワードとして検索した過去10年間の論文数を検討した。このなかには統合失調症を主要なテーマとしたものではない論文や総説も含まれるため、大まかな傾向を捉えるデータではあるが、図1に示すように論文数は年々増加の一途をたどっている。ちなみに「中間表現型」(intermediate phenotype/intermediate phenotypes)で検索した結果も同じグラフ上に示しているが、用いられている論文数が特にここ3年は横這いの状態であることから、用語として「エンドフェノタイプ」が定着していると考えられる。また2011年10月に18年ぶりに刊行された現代精神医学事典の最新版では、「中間表現型」という項目は「エンドフェノタイプ」に統一されている。元々「中間表現型」という用語は、不完全優性遺伝において、ホモ接合の表現型と野生型の表現型の中間の表現型をヘテロ接合が示す場合を記述したものであり、同じような現象について述べてはいるが、その概念の由来は異なる⁵⁰⁾。以

上から、本稿でもエンドフェノタイプという名称に統一している。

統合失調症のエンドフェノタイプに関して近年急増する知見^{48,49,93)}では、候補となる遺伝子多型も、用いられる検査の種類も多岐にわたっている。そのうち代表的なものを表2に挙げた。研究内容の広がりや論文数の急増から、本稿でそのすべてを網羅的に紹介するのは誌面の都合上不可能であるため、筆者らが取り組んでいるプレパルス・インヒビション (prepulse inhibition : PPI) や、事象関連電位 (event-related potentials : ERP)、脳波 (electroencephalography : EGG)、脳磁図 (magnetoencephalography : MEG) などの神経生理指標に話を絞って紹介する。

3. エンドフェノタイプとしての神経生理指標

1) プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition : PPI)

PPIは、統合失調症のエンドフェノタイプとして最もよく用いられる神経生理指標の1つであ

表2 統合失調症研究における代表的なエンドフェノタイプ (文献 48, 49, 93 より)

①脳構造画像検査：
コンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT)
核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI)
拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI)
②脳機能画像検査：
機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI)
ポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET)
核磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy : MRS)
③神経生理指標：
プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition : PPI)
事象関連電位 (event-related potential : ERP) P300, MMN, P50 など
脳波 (electroencephalography : EEG)
脳磁図 (magnetoencephalography : MEG)
近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS)
眼球運動
④認知機能などの神経心理学的評価：
ウィスコンシンカード分類課題 (Wisconsin Card Sorting Test : WCST)
ウェクスラー記憶検査 (Wechsler Memory Scale-Revised : WMS-R)
トレール・メーカー検査 (Trail-Making Test : TMT)

る。突然強い感覚刺激を動物に与えると瞬目反射などの驚愕反応が生じるが、PPI とはその強い刺激の直前 (30~300 msec 程度、通常 60~120 msec) に比較的弱い刺激を先行させることで驚愕反応が抑制される現象をいう。PPI は、先行する小さな刺激の情報を直後の強大な刺激から保護するための自動的、不随意的な抑制システムである感覚ゲーティング機構 (sensory gating system) の指標と考えられている。PPI は単純な非言語性の刺激を用いるため年齢・人種に関係なく施行でき、多数のサンプルを集めやすいという利点がある。さらに PPI は、ヒト以外の動物にも認められ、類似のパラダイムを用いて評価が可能であり、1960 年代に PPI が発見されて以後マウスなどのモデル動物やヒトを対象にした遺伝子研究や薬理学的研究などが世界中で活発に行われている^{41,95,98}。PPI はあらゆる感覚刺激で認められるが、通常聴覚刺激が用いられることが多く、ヒトでは聴覚性の瞬目反射における眼輪筋の筋電図を用いて評価されることが多い。

統合失調症の PPI に関する研究は 1978 年に初めて報告されて以後さかんに行われており、一貫

して統合失調症患者における PPI の低下が報告されている。服薬歴のない初発の患者群や症状のない第一親等、統合失調型パーソナリティ障害患者でも PPI の減弱を認め、その遺伝率は 32~50% と推定されている^{5,26,31}。ヨーロッパ系人種とアジア系人種⁹⁴、アフリカ系人種³²との間に、PPI を含む聴覚性驚愕反射の制御機構のプロファイルが異なるという報告があるが、最近、我々の行った日本人の統合失調症患者についての報告も含めて、アジア系人種を対象にした研究^{58,70,97}が行われており、いずれも統合失調症患者の PPI は健常群より減弱していた。また、日本人健常者における統合失調型パーソナリティ傾向 (schizotypy) と PPI の関連について検討した我々の結果では、欧米の研究同様、負の相関を認めた⁹⁶ ことから、統合失調症の PPI の障害は人種を超えて存在すると考えられる。

統合失調症患者における PPI と遺伝子多型との関連についての報告も最近増加している。Hong ら³⁷ は、ヨーロッパ系、アフリカ系、アジア系人種を含む健常者と統合失調症患者を対象に *NRG1* (neuregulin 1) 多型と PPI の関連を調べ、

健常群と患者群両群において、一部のアレル保有者で PPI が低下したことを報告した。Quednow らのグループは、ヨーロッパ系人種の健常者および統合失調症患者を対象に、5-HT_{2A}R (5-hydroxytryptamine receptor 2)⁸³⁾、COMT (catechol-O-methyltransferase)⁸⁴⁾、CHRNA3 (cholinergic receptor, nicotinic, alpha 3)⁸⁰⁾ などの遺伝子多型と PPI との関連について報告している。国内では Hokyō ら³⁵⁾ が、健常者と統合失調症患者を対象に GRIN2B (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B) polymorphism は PPI とは有意な関連を認めなかったが、驚愕反応の馴化 (habituation) と関連があると報告している。これらの報告から、PPI は複数の神経系に関連した多因子遺伝の trait marker (素因指標) であると考えられる。

2) P300

P300 とは生体の情報処理に伴って発生する ERP の一種であり、外界からの物理的刺激に依存せず内的な情報処理過程の活動を反映する内因性成分である。識別可能な 2 種類以上の感覚刺激を頻度に差をつけてランダムに呈示するオドボール課題施行中に、低頻度刺激に選択的に注意させることによって、刺激後約 250~500 msec という長潜時で頭皮上に陽性の脳電位変化が出現する。オドボール課題施行中には、注意や運動準備などの認知過程とともに、状況・環境に対する認知的予期とその更新に必要な処理が行われており、P300 はこれらの認知過程を反映すると考えられている。統合失調症患者の P300 では潜時延長と振幅減衰がみられることが知られており^{11,67,82)}、臨床の現場でも幅広く用いられている。

P300 は早くから統合失調症のエンドフェノタイプとしての可能性を期待されてきた。これは統合失調症における P300 の振幅や潜時の異常が、臨床症状や服薬などの state (状態) によって変化するという報告があるものの、健常者と比較すると有意に差がみられることから、state marker (状態指標) というよりは trait marker の側面が

強いと考えられるためである。統合失調症の近親者にも P300 の振幅減衰や潜時延長がみられるという報告^{10,55)} や、統合失調症の一卵性双生児不一致例において、罹患者も非罹患者も P300 振幅の減衰がみられたという報告¹¹⁰⁾ によって、統合失調症の遺伝的要因の関与が強く示唆され、P300 の遺伝率は振幅が 50~80 %、潜時は 38~50 % と推定されている^{28,92,113)} 点もエンドフェノタイプとして適している^{86,104)}。

これまでに統合失調症の P300 異常との関連が示唆された特定の遺伝子変異としては、COMT^{21,23,46,112)}、DISC1 (disrupted in schizophrenia 1)、DISC2 (disrupted in schizophrenia 2)^{10,90)}、DRD3 (dopamine receptor D3)⁷¹⁾、BDNF (brain derived neurotrophic factor)⁸⁹⁾ などが挙げられているが、COMT に関しては関連を否定する報告も出ている¹³⁾。

3) MMN (mismatch negativity)

MMN は P300 と同様に主に聴覚のオドボール課題を用いるが、被験者には注意を逸らした状況で標的刺激に対して反応させずに記録する点異なり、P300 よりも早い 130~300 ms の潜時で前頭部から中心部にかけて記録される陰性電位である。MMN は、聴覚皮質における感覚記憶機能を反映するとされ、脳内神経基盤として 1 次・2 次聴覚野と両側の前頭前野背外側部が想定されており、その発生には NMDA レセプターを介するグルタミン酸神経回路が重要な役割をはたすことが報告されている⁴⁵⁾。

統合失調症患者では MMN の振幅が減衰する⁷²⁾ が、統合失調症患者の近親者でも振幅減衰が認められる⁶⁸⁾ ことから、MMN は統合失調症の遺伝的素因を示す指標であると考えられ、その遺伝率は 58 % と推定されている²⁸⁾。MMN をエンドフェノタイプとした研究としては、COMT を含む 22q 染色体の欠失例で MMN の減弱が起きることが報告されている⁷⁾。笠井らは、純音刺激よりも日本語母音を用いた音素刺激のほうが統合失調症の MMN 振幅の減衰が著しいこと⁴⁷⁾、

この結果が脳磁図のMMN成分(mismatch field: MMF)でも再現されること¹¹⁴⁾、健常双生児において高い遺伝性を示すこと⁴⁸⁾を報告している。さらに、*GRM3* (glutamate receptor, metabotropic 3) と *BDNF* 遺伝子の交互作用的効果が、音素刺激MMFの強度や左右半球優位性に影響を与える可能性を示唆している⁴⁸⁾。

4) P50

P50は一定の間隔(通常500 msec)をあけて連続した聴覚刺激の2回目を提示後に、50 msec前後の潜時で出現する誘発電位成分で、健常者では1回目と比べて振幅減衰がみられるが、統合失調症患者ではこの振幅減衰が小さいことが報告されている。これはPPIと同様に統合失調症患者のsensory gatingの障害を反映していると考えられており、罹病期間や抗精神病薬の影響を受けないtrait markerであると報告されている^{2,8)}。P50の遺伝率は34%と推定され⁴⁾、統合失調症患者の第一親等でもこの異常が認められる¹⁸⁾ことから、統合失調症のエンドフェノタイプとしての研究が進められてきた。

P50と遺伝子との関連として、健常者においてP50の振幅減衰の異常が*CHRNA7* (cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7) 遺伝子プロモーター領域の多型と関連することが報告されている²⁰⁾。また統合失調症患者ではP50の振幅減衰の異常が*CHRNA7* 遺伝子の存在する15番染色体q13-14の連鎖と関連することが報告されている⁶¹⁾。また、*COMT*、*BDNF*、*NRG1*の遺伝子多型との関連については否定する報告が出ている⁹¹⁾。

5) 脳律動活動

ヒトの脳波(electroencephalography: EEG)には、アルファ波(8~13 Hz)をはじめとしてデルタ波(1~4 Hz)、シータ波(4~8 Hz)、ベータ波(13~30 Hz)、ガンマ波(30~60 Hz)など、分布や周波数などが異なる様々な律動脳波が存在していることがよく知られている。近年これらの律動脳波成分がそれぞれ脳

機能や神経伝達物質と関連¹⁰²⁾、そのパワーや周波数などの成分が高い遺伝性を示すという報告が相次いでいる^{9,29,62)}(表3)。

我々は統合失調症において健常被験者と異なる振る舞いをするいくつかの帯域にまたがる律動脳波活動を報告してきた^{15,16,38,39,43)}が、近年特に注目されているのがガンマ帯域活動(gamma band activity: GBA)の異常である^{42,77,103)}。GBAは主に運動や感覚刺激による脳内の情報処理過程における局所的な神経ネットワークに関連した活動として注目され、NMDA受容体やGABA系の機能との関連が報告されてきた。近年ではヒトにおいて脳波、脳磁図などの方法論を用いることにより、GBAは一次感覚の情報処理だけでなく、記憶などの高次の認知機能において脳内の異なる領域間で複雑な情報処理機能の協調にも関連することが示唆されるようになった。

20 Hzと40 Hzのクリック音を聞かせた時の、聴覚野におけるガンマ帯域の聴覚誘発脳磁場を患者群12人と健常者群12人で調べたところ、健常者群では両方の刺激に対しGBAの活動は増強したが、患者群では活動がほとんど認められなかったという報告がある。統合失調症ではGABAトランスポーターやGABA合成酵素の減少が確認されていることから、GABA関連の変異がガンマ帯域活動の減弱に関連していると考察している¹⁰⁵⁾。またWilsonら¹¹¹⁾は、統合失調症を含む思春期発症の精神病患者および健常被験者におけるガンマ帯域の聴覚誘発脳磁場を連発クリック音により誘発したところ、患者群は健常者群に比べGBAの活動が減弱していることから、局所におけるGABAニューロンの減少や機能的な神経の結合に障害があることと関連があるのではないかと報告した。また言語機能に関する研究も行われており、Hiranoら³³⁾は言語音と非言語音に対する周波数活動を12例の患者群と23例の健常者群で比較した結果、20~45 Hzにおける位同期(phase locking)が患者群では言語音に対しては左半球で、非言語音に対しては右半球で認められ、左半球の言語音に対する周波数活動が0~50 ms

表3 律動脳波の各周波数帯域ごとの脳内の局在と関連する神経伝達物質、生理学的意義 (文献19, 43, 102より改変)

	シータ波 (4~7 Hz)	アルファ波 (8~12 Hz)	ベータ波 (13~30 Hz)	ガンマ波 (30~80 Hz)
脳部位	海馬 前頭前野 感覚野	視床 海馬 脳幹網様体 感覚野 運動野	全皮質 視床下部 海馬 基底核 嗅球	全脳 網膜 嗅球
神経伝達物質	GABA グルタミン酸 アセチルコリン	グルタミン酸 アセチルコリン セロトニン	グルタミン酸 GABA ドーパミン	GABA グルタミン酸 アセチルコリン
脳機能	記憶 シナプス可塑性 トップダウン処理 長期同期	抑制 注意 意識 トップダウン処理 長期同期	感覚ゲーティング 注意 感覚 運動コントロール 長期同期	感覚 注意 記憶 意識 シナプス可塑性 運動コントロール
遺伝率	パワー：80~90 %	パワー：86~96 % ピーク周波数： 71~83 %	パワー：70~82 %	—

の潜時では有意に減少し、100~150 ms の潜時では有意に増加したことから、患者群では言語音を同定する初期のメカニズムに障害があると示唆している。さらに Rutter ら⁸⁸⁾ は患者群と同数の患者群の同胞、健常者群を対象に安静閉眼時の自発脳磁図を解析した結果、頭頂葉内側後部、特に楔前部において GBA の低下を患者群と患者群の同胞で認め、この現象が統合失調症におけるエンドフェノタイプになる可能性を指摘している。

6) 複数のエンドフェノタイプを組み合わせた研究

2011 年に入り、複数のエンドフェノタイプと、多数の遺伝子多型を組み合わせた研究が報告されている。大規模な多施設共同研究を行っているコンソーシアムの1つである米国の COGS (Consortium on the genetics of schizophrenia) のグループが、130 家系の患者、家族を含む 534 人の被験者について、これまでに統合失調症と関連すると報告された候補遺伝子をほぼ網羅する 94 種の候補遺伝子に属する 1536 の遺伝子多型と、12

種類の神経生理学的、認知神経科学的エンドフェノタイプとの関連性を検討したものである²⁷⁾。この 12 種類のエンドフェノタイプとは、先ほど紹介した神経生理指標である PPI, P50 と、アンチサッケード課題 (antisaccade task of oculomotor inhibition), 持続作業課題 (continuous performance test : CPT), 語音整列課題 (the letter-number span), カリフォルニア言語記憶課題 (California verbal learning test : CVLT), 抽象化・心的柔軟性課題 (abstraction and mental flexibility), 顔認知課題 (face memory), 空間記憶課題 (spatial memory), 空間処理課題 (spatial processing), 巧緻運動課題 (sensorimotor dexterity), 情動認知課題 (emotion cognition) である。これらの多重比較により、個々の遺伝子とエンドフェノタイプの関連を調べるだけでなく、遺伝子と多種のエンドフェノタイプの関連を示す多面発現性の検討が可能となった。その結果、エンドフェノタイプとの関連が認められたのは 94 遺伝子のうち 46 遺伝子で、15 遺伝子については今回選択されたどのエンド

表4 エンドフェノタイプ研究の問題点 (文献 48 より)

1. 遺伝子多型とエンドフェノタイプの大規模なサンプルを解析する際に起こる偽陽性 (Type 1 error) や出版バイアス (publication bias) の可能性.
2. エンドフェノタイプである脳機能・形態の特徴や、遺伝子多型の民族差の問題.
3. エンドフェノタイプと関連する健常者の遺伝子多型の結果を、統合失調症のリスク上昇に関連付ける危険性.
4. 遺伝子多型の疾患特異性の問題.
5. 十分なエフェクトサイズを持ったエンドフェノタイプの選定の必要性.
6. 統合失調症の異種性の問題.
7. 2つ以上の遺伝子の交互作用, 付加的作用を見る必要性.
8. 脳形態への遺伝子の影響を見る研究における方法論 (voxel-based-morphometry : VBM) の信頼性の問題.

フェノタイプとも関連しないことがわかった。関連が認められた 46 遺伝子のうち 8 遺伝子は多面発現性を有しており, 4 種類以上のエンドフェノタイプと関連していた。そのうちの 6 遺伝子はグルタミン酸の神経伝達機構に関連するものであったことから, この破綻が統合失調症の発症に関与していることが示唆された。

4. エンドフェノタイプ概念の現状と問題点

これまで神経生理指標を用いたエンドフェノタイプ研究を中心に紹介してきたが, 現時点で統合失調症の発症に関わる根本的な機序が解明されたという報告はまだない。エンドフェノタイプ概念についてはすでにいくつもの問題点が指摘されており (表 4)⁴⁸⁾, どれ 1 つとっても一筋縄ではいかない問題であるが敢えて整理を試みれば, 統合失調症に限らず大規模な臨床研究を行う際に特有の問題点 (表 4 の 1, 2, 6) と遺伝子解析研究側の問題点 (表 4 の 3, 4, 7), 画像, 生理, 認知機能検査側の問題点 (表 4 の 5, 8) の 3 点に大きく分類できるのではないかと考えられる。まずは大規模な臨床研究を行う際に特有の問題点と遺伝子解析研究側の問題点について俯瞰してみる。

2008 年 6 月にイタリア・ベニスで開かれた第 1

回統合失調症国際研究学会 (1st Schizophrenia International Research Society Conference : SIRS) において, 遺伝子解析から社会復帰まで多岐にわたる発表と議論が行われたが, その際に 2 症候仮説で有名な Tim Crow (SANE POWIC センター, 英国) が, 統合失調症の遺伝子研究の現状について疑義を呈した興味深い一幕があった。曰く, 「統合失調症の遺伝子研究は, 莫大な費用を投資しているにもかかわらず実りが少ない」と, その有益性と費用対効果に疑問を呈し, Weinberger らの取り組みをはじめとする大規模な遺伝子研究の現状を痛烈に批判した¹¹⁶⁾。

2010 年の「分子精神医学」誌の第 1 号は, 「精神疾患の遺伝子は本当にみつかったのか?」という挑戦的なタイトルを掲げて, 統合失調症を含む精神疾患の遺伝子解析における最新状況について特集した。その中で, 本邦におけるこの分野の第一人者である岩田の「統合失調症の全ゲノム解析: 大当たり? それとも…」というタイトルの総説に, その全般的な状況が報告されている⁴⁴⁾。近年遺伝子解析技術が進歩し, 全ゲノムの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) を網羅的に解析可能な GWAS (genome-wide association study) の実用化により, 大規模な国際的多施設共同研究が可能となり, 数千人単位の統合失調症患者の遺伝子解析を行った結果として, いくつかのリスク遺伝子の存在が報告された。しかしこれまでに GWAS で発見された *ZNF804A* (zinc finger protein 804A) を始めとする遺伝子は, 頻度は高いもののエフェクトサイズ (effect size) がせいぜい 1.1~1.2 程度と低く, これら全てを併せても統合失調症の遺伝要因のごく一部しか説明できないのが現状である。岩田は「統合失調症の病態全体を見つけたかと問われれば, 尻尾の尻尾あるいは影の影をぼんやり捕まえたというのが, 厳しい見方だが現状であろう」と続けている。

前述したように統合失調症は, その遺伝率が 80~85% とかなり高い疾患であるにもかかわらず, また Crow が指摘するようにこれほどの予算

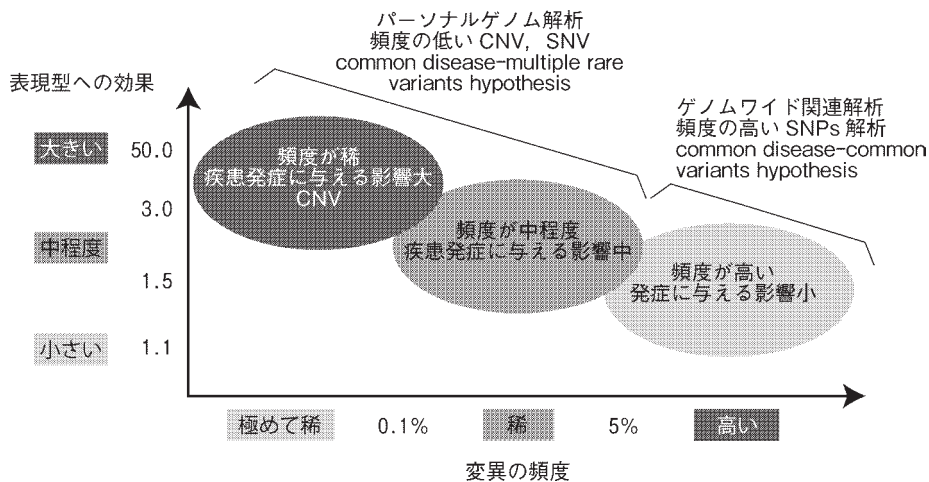


図2 統合失調症の遺伝的異質性 (文献 64 より)

と資源を投入しているにもかかわらず、なぜ今まで明確な遺伝要因が見つからないのか。岩田は「身長」を例に挙げてこの混乱した状況を明快に説明している⁴⁴⁾。ヒトの身長は cm 単位で定量的に測定できる非常に明確な表現型で、遺伝率は 80% とほぼ統合失調症と同じであり、GWAS を含めた遺伝要因研究で身長に関連した遺伝子変異は 40 個ほど同定されている。しかしいずれもエフェクトサイズの小さいものばかりで、これらを総計しても 80% の遺伝率のうちわずか 5% しか説明できないという¹⁰⁶⁾。現状の GWAS を中心とした遺伝子解析では期待通りの解析結果が得られていないという失望感は、統合失調症だけではなく、アルツハイマー病や糖尿病、高血圧など他の複雑疾患についても同様にみられ、説明できない残りの遺伝要因は“missing heritability”というキーワードと共に議論的となっている^{36,64,73,75)}。

図 1 に示すように論文数が年々増加し新しい結果が報告されているにもかかわらず、統合失調症の発症に関わるメカニズムの解明につながる知見がエンドフェノタイプを用いて見出されたという決定的な報告は今のところ見当たらない。身長のように遺伝要因が強く定量的な表現型でも、現在の遺伝子解析法では遺伝要因のごく一部しか説明

できない。現時点でエンドフェノタイプの概念を用いても統合失調症の遺伝要因が見出しにくいのは、「統合失調症に客観的指標の評価法がない」からではなく、「統合失調症も身長や他の複雑疾患と同様に、現在の方法論 (GWAS) では非常に小さな影響の遺伝子多型しか見つかっていない」からというのが現状の認識としてはより正確であろう。現在、統合失調症の発症に関わる遺伝要因には、GWAS で解析可能な「頻度は高いが発症への効果が弱い遺伝子多型」以外に、「非常に稀であるが効果が強い遺伝子多型 (multiple rare variant)」と、その中間型の遺伝子多型があり、その組み合わせで発症するのではないかという機序が想定されている⁶⁴⁾ (図 2)。他にも、環境の影響を受ける DNA のメチル化が RNA の発現制御に影響するエピジェネティクス⁵¹⁾、タンパク質には翻訳されない RNA が転写後の翻訳過程を阻害することで遺伝子発現を抑制するマイクロ RNA¹⁰⁷⁾、エクソンの選択の組み合わせの違いから異なる mRNA が生じるスプライシング変異⁶³⁾ など、ここ数年で精神科疾患へも急速に応用が進みつつある新たな遺伝子研究の知見から、“missing heritability”の一部が説明されていくことが期待されている⁶⁶⁾。

ではエンドフェノタイプとしての神経生理指標の問題点はどうか。エンドフェノタイプとして最も期待され、研究が進んでいるとされるPPIは、遺伝要因が強く関与することは明らかではあるものの、その発現メカニズムはよくわかっていない。遺伝要因以外の性別や喫煙、抗精神病薬といった外的要因の影響を受けるが、その理由はまだ十分に解明されているとはいえないのが現状である¹⁴⁾。

P300は、注意や運動準備、認知的予期などいくつかの認知過程を反映している複合的な成分であるが、そのメカニズムについて一致した結果が得られているとは言い難い。我々が行った健常被験者におけるP300のMEGを用いた解析では、P300の出現する200～600msの長潜時の区間で、デルタ、シータ、アルファ、ベータ、ガンマの各帯域における律動成分が、前頭葉や頭頂葉など脳内の様々な部位で同期・脱同期を示した⁴⁰⁾。いままではP300では誘発波形の頂点潜時と振幅という2つの指標が、エンドフェノタイプとして遺伝子多型との相関解析に用いられてきた。しかし表3でも示したとおり、これまで単純加算平均により脳雑音として消去されてきたこれらの周波数成分の消長が、それぞれ脳機能と神経伝達物質との関連が示唆されており、P300というエンドフェノタイプのさらに内的なエンドフェノタイプとして定義されるのではないかと考えられる。

このように神経生理指標も、そのメカニズムは明らかではない点が多い。生理学の側としては、遺伝子との関連を論じる以前に、現在用いられている確立された指標についてさらに詳細に理解を深める必要がある。

5. エンドフェノタイプの今後の展望

米国NIMHの科学部門の長として、1960年代に統合失調症の遺伝研究を確立させたシーモア・ケティ (Seymour S. Kety, 1915-2000) は、精神医学研究における生物学、心理学、社会学のすべてのアプローチに、それぞれに特有な視点がありながらまた限界もあることを指摘し、各分野の

専門家に謙虚で開かれた考え方を持つように訴えた⁷⁴⁾。彼は、各分野に閉じこもりながらお互いを批判する教条主義や、各分野の長所・短所に無知なまま方法論を無批判に混ぜあわせる折衷主義を戒め、精神医学の発展にはこれらの近視眼的態度はむしろ有害であると指摘した。そして、それぞれの分野の研究者が、個別の長所と独自の限界を持った方法論を、他と組み合わせることなく、それぞれを純粋にかつ慎重に用いていく多元主義を説き、各分野の先入観を排しながら、この困難な病に協力しながら立ち向かっていく必要性を説いた⁵⁴⁾。これまで本稿で振り返ってきたエンドフェノタイプ概念を取り巻く遺伝子研究、生理学研究の現状は、まさに彼の指摘する折衷主義の典型像を呈しており、その結果として現時点では統合失調症の発症に関わる根本的な遺伝・環境要因の解明には繋がっていない。それぞれの方法論を無批判に組み合わせて統計的に相関を解析する前に、まずは各分野で自らの方法論を究めて、その長所・短所についてお互いにより理解を深めていく必要がある。

岩田は、統合失調症を「難攻不落の城塞」に譬えて、以下のように現状を説明している。「(統合失調症のゲノム研究は) とりあえず全方向から取り囲み (全ゲノム解析)、取り立てた戦略なく (仮説なしで) 大量に資源を投入して殲滅しようとしているようなものであろう。(中略) 今後本格的に攻略するには膨大なサンプル、画期的な新技術、そして莫大な研究資金が必要である。(中略) この城塞の内部に入り込むことは可能かもしれない (現時点ではこの試みは全て失敗しているが)。しかしたとえ幸運に入れたとしても、この城塞の中はおそらく出口のない迷路になっており、統合失調症の全体像を明確にすることはない。数%の病態についての説明が得られれば幸運ということになる。」(注：括弧内も原文のまま引用)⁴⁴⁾

現在エンドフェノタイプの解析にも、前述のような大規模多施設共同研究が行われており、精神医学のあらゆる方法論を駆使して莫大な予算と人員が投入されている。しかし、新たな技術が開発

されれば、状況は一変し、戦略目標も変わってくる可能性はある。岩田は、発症の転帰や、症状をコントロールする何らかの方法が見つければ、全体のメカニズムは不明であっても予防法や社会生活に支障を来さない程度の治療法が開発され、統合失調症の病態解明をそこまで突き詰めていく必要性がかなり薄れてしまう可能性を示唆している⁴⁴⁾。統合失調症という城塞が聳え立つのを横目に、各分野でそれぞれの方法論を深めつつ、本来の目標であるべき早期予防や QO

Lの向上などにも目を向ければ、この病に苦しむ患者や家族により資することができるかもしれない¹⁰⁰⁾。

本稿を終えるにあたり、強調しておかなければならないのは、統合失調症の遺伝率が高いということが、「発症に関わる様々な因子のなかで遺伝要因の果たす役割が環境要因に比べて比較的大きい」という意味であり、「親から子へと引き継がれる遺伝子が次世代においても必ず統合失調症を引き起こす」というような遺伝疾患を意味するものではないということである。糖尿病や高血圧、がんなどの疾患も同じように遺伝要因の役割が大きいとされるが遺伝疾患とは呼ばないのと同じように、統合失調症も遺伝疾患ではない。また遺伝子が発症に関わるということになると、不治の病ではないかという誤解が生じることになるが、これも誤りである。「精神分裂病」という旧称が不治の病という印象を引き起こし、スティグマの助長につながることから、日本精神神経学会が主導して、2002年に統合失調症への名称変更を行った。これは近年の精神医学の進歩によって、統合失調症は人格荒廃に至る重症かつ予後不良の疾患であるという古い疾患概念規定がすでに否定され、適切な薬物療法と心理社会的なケアを受けることにより、患者の多くは完全かつ長期にわたる回復を期待できることを反映するものである。今後も、本稿で紹介した神経生理指標は、エンドフェノタイプとしてだけでなく、本来の目的である病態生理の解明や、臨床現場での症状評価や補助的診断法に用いられることで、統合失調症患者の寛解

と治癒、QOL向上、社会復帰に貢献していくものと思われる。

謝 辞

ご多忙の中、お時間を割いて原稿を見て頂き、貴重なご意見を頂いた藤田学園保健衛生大学医学部精神科・岩田仲生教授、小曽根病院精神科・法橋明先生、大阪医科大学神経精神医学教室・金沢徹文先生、同・菊山裕貴先生、当科・森原剛史先生に、この場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) 阿部あかね：1970年代日本における精神医療改革運動と反精神医学。Core Ethics, 6; 1-11, 2010
- 2) Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., et al.: Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry, 17; 639-654, 1982
- 3) Allen, A.J., Griss, M.E., Folley, B.S., et al.: Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. Schizophr Res, 109; 24-37, 2009
- 4) Anokhin, A.P., Heath, A.C., Myers, E., et al.: Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. Neurosci Lett, 353; 45-48, 2003
- 5) Anokhin, A.P., Vedeniapin, A.B., Heath, A.C., et al.: Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. Schizophr Res, 89; 312-319, 2007
- 6) 有波忠雄：精神疾患の分子遺伝学研究の問題点と今後の方向性。分子精神医学, 10; 2-7, 2010
- 7) Baker, K., Baldeweg, T., Sivagnanasundaram, S., et al.: COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. Biol Psychiatry, 58; 23-31, 2005
- 8) Baker, N., Adler, L.E., Franks, R.D., et al.: Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses. Biol Psychiatry, 22; 603-617, 1987
- 9) Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., et al.: Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev, 32; 1426-1438, 2008
- 10) Blackwood, D.H., Fordyce, A., Walker, M.T.,

- et al.: Schizophrenia and affective disorders—cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet*, 69; 428-433, 2001
- 11) Blackwood, D.H., St Clair, D.M., Muir, W.J.: Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, 48; 899-909, 1991
- 12) Bondy, B.: Genetics in psychiatry: are the promises met? *World J Biol Psychiatry*, 12; 81-88, 2011
- 13) Bramon, E., Dempster, E., Frangou, S., et al.: Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes? *Eur Psychiatry*, 21; 70-73, 2006
- 14) Cadenhead, K.S.: Startle reactivity and prepulse inhibition in prodromal and early psychosis: effects of age, antipsychotics, tobacco and cannabis in a vulnerable population. *Psychiatry Res*, 188; 208-216, 2011
- 15) Canuet, L., Ishii, R., Iwase, M., et al.: Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography. *Epilepsy Behav*, 17; 109-119, 2010
- 16) Canuet, L., Ishii, R., Iwase, M., et al.: Psychopathology and working memory-induced activation of the prefrontal cortex in schizophrenia-like psychosis of epilepsy: Evidence from magnetoencephalography. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65; 183-190, 2011
- 17) Ciompi, L.: The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry*, 136; 413-420, 1980
- 18) Clementz, B.A., Geyer, M.A., Braff, D.L.: Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*, 155; 1691-1694, 1998
- 19) de Geus, E.J.: From genotype to EEG endophenotype: a route for post-genomic understanding of complex psychiatric disease? *Genome Med*, 2; 63, 2010
- 20) Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., et al.: Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94; 587-592, 1997
- 21) Gallinat, J., Bajbouj, M., Sander, T., et al.: Association of the G1947A COMT (Val (108/158) Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*, 54; 40-48, 2003
- 22) Gershon, E.S., Goldin, L.R.: Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand*, 74; 113-118, 1986
- 23) Golimbet, V., Gritsenko, I., Alifimova, M., et al.: Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives. *World J Biol Psychiatry*, 7; 238-245, 2006
- 24) Gottesman, I.I., Shields, J.: Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point. Academic Press, New York, London, 1972
- 25) Gottesman, I.I., Gould, T.D.: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160; 636-645, 2003
- 26) Greenwood, T.A., Braff, D.L., Light, G.A., et al.: Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 1242-1250, 2007
- 27) Greenwood, T.A., Lazzeroni, L.C., Murray, S. S., et al.: Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the consortium on the genetics of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 168; 930-946, 2011
- 28) Hall, M.H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., et al.: Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family Study. *Psychol Med*, 39; 1277-1287, 2009
- 29) Hansell, N.K., Wright, M.J., Geffen, G.M., et al.: Genetic influence on ERP slow wave measures of working memory. *Behav Genet*, 31; 603-614, 2001
- 30) Harrison, P.J.: Brains at risk of schizophrenia. *Lancet*, 353; 3-4, 1999
- 31) Hasenkamp, W., Epstein, M.P., Green, A., et al.: Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Res*, 178; 236-243, 2010
- 32) Hasenkamp, W., Norrholm, S.D., Green, A., et al.: Differences in startle reflex and prepulse inhibition in European - Americans and African - Americans.

Psychophysiology, 45; 876-882, 2008

33) Hirano, S., Hirano, Y., Maekawa, T., et al.: Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *J Neurosci*, 28; 4897-4903, 2008

34) 平安良雄: 統合失調症の生物学的理解. *臨床精神医学*, 36; 7-10, 2007

35) Hokyō, A., Kanazawa, T., Uenishi, H., et al.: Habituation in prepulse inhibition is affected by a polymorphism on the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B). *Psychiatr Genet*, 20; 191-198, 2010

36) Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., et al.: Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 43; 429-435, 2011

37) Hong, L.E., Wonodi, I., Stine, O.C., et al.: Evidence of missense mutations on the neuregulin 1 gene affecting function of prepulse inhibition. *Biol Psychiatry*, 63; 17-23, 2008

38) Ikezawa, K., Ishii, R., Iwase, M., et al.: Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: a magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res*, 71; 235-243, 2011

39) Ishii, R., Shinosaki, K., Ikejiri, Y., et al.: Theta rhythm increases in left superior temporal cortex during auditory hallucinations in schizophrenia: a case report. *Neuroreport*, 11; 3283-3287, 2000

40) Ishii, R., Canuet, L., Herdman, A., et al.: Cortical oscillatory power changes during auditory oddball task revealed by spatially filtered magnetoencephalography. *Clin Neurophysiol*, 120; 497-504, 2009

41) 石井良平, 高橋秀俊, 池澤浩二ほか: 統合失調症の病態研究の最先端. *臨床精神医学*, 37; 1305-1314, 2008

42) 石井良平, 池澤浩二, カヌエト レオニデスほか: MEGの臨床応用の現状とガンマ帯域活動解析の最新知見. *脳と精神の医学*, 20; 199-206, 2009

43) 石井良平, 池澤浩二, カヌエト レオニデスほか: 統合失調症と臨床神経生理学—律動脳磁場研究の現状—. *最新精神医学*, 15; 125-131, 2010

44) 岩田伸生: 統合失調症の全ゲノム解析: 大当たり? それとも…。 *分子精神医学*, 10; 27-32, 2010

45) 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 U S A*, 93; 11962-11967, 1996

46) Kang, C., Xu, X., Liu, H., et al.: Association study of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism with auditory P300 in Chinese Han patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 180; 153-155, 2010

47) 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

48) 笠井清登: 神経画像・生理指標を中間表現型とした統合失調症と各種遺伝子多型の関連研究. *分子精神医学*, 7; 222-231, 2007

49) 笠井清登, 神出誠一郎: 脳画像所見と背景をなす分子病態. *脳*, 21; 191-194, 2009

50) 加藤忠史: エンドフェノタイプ. 加藤忠史, 神庭重信, 中谷陽二ほか編, 現代精神医学事典, 弘文堂, p. 118-119, 2011

51) 加藤忠史, 文東美紀, 岩本和也: ヒト神経細胞におけるDNAメチル化. *分子精神医学*, 11; 112-117, 2011

52) Keating, M.T., Sanguinetti, M.C.: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*, 104; 569-580, 2001

53) Keshavan, M.S., Haas, G.L., Kahn, C.E., et al.: Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatry Res*, 32; 161-167, 1998

54) Kety, S.S.: A biologist examines the mind and behavior. *Science*, 132; 1861-1867, 1960

55) Kidogami, Y., Yoneda, H., Asaba, H., et al.: P300 in first degree relatives of schizophrenics. *Schizophr Res*, 6; 9-13, 1991

56) Kinney, D.K., Matthyse, S.: Genetic transmission of schizophrenia. *Annu Rev Med*, 29; 459-473, 1978

57) 切原賢治, 管心, 栃木 衛ほか: 統合失調症における精神生理学のおよび神経画像にもとづいたエンドフェノタイプ. *分子精神医学*, 5; 113-125, 2005

58) Kunugi, H., Tanaka, M., Hori, H., et al.: Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Neurosci Res*, 59; 23-28,

2007

59) 功刀 浩：統合失調症と遺伝-環境相互作用。精神科, 18; 19-24, 2011

60) Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., et al.: Psychiatric genetics: search for phenotypes. Trends Neurosci, 21; 102-105, 1998

61) Leonard, S., Gault, J., Hopkins, J., et al.: Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 59; 1085-1096, 2002

62) Linkenkaer-Hansen, K., Smit, D.J., Barkil, A., et al.: Genetic contributions to long-range temporal correlations in ongoing oscillations. J Neurosci, 27; 13882-13889, 2007

63) 眞部孝幸：統合失調症における選択的スプライシング制御の異常。医学のあゆみ, 238; 491-497, 2011

64) Manolio, T.A., Collins, F.S., Cox, N.J., et al.: Finding the missing heritability of complex diseases. Nature, 461; 747-753, 2009

65) 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

66) 松永慎史, 池田匡志, 岩田仲生：統合失調症の全ゲノム解析。精神科, 18; 25-28, 2011

67) McCarley, R.W., Faux, S.F., Shenton, M.E., et al.: Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. Schizophr Res, 4; 209-231, 1991

68) Michie, P.T., Innes-Brown, H., Todd, J., et al.: Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. Biol Psychiatry, 52; 749-758, 2002

69) 宮川太平：統合失調症の研究の歴史と意識野からみた症状発生の機序。精神医学, 53; 626-637, 2011

70) Moriwaki, M., Kishi, T., Takahashi, H., et al.: Prepulse inhibition of the startle response with chronic schizophrenia: a replication study. Neurosci Res, 65; 259-262, 2009

71) Mulert, C., Juckel, G., Giegling, I., et al.: A Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor

gene (DRD3) and event-related P300 potentials. Neuro-psychopharmacology, 31; 1335-1344, 2006

72) Näätänen, R.: The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. Ear Hear, 16; 6-18, 1995

73) Naj, A.C., Jun, G., Beecham, G.W., et al.: Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. Nat Genet, 43; 436-441, 2011

74) ナシア・ガミー, 村井俊哉訳：現代精神医学原論。みすず書房, 東京, 2009

75) 大槻露華：大規模臨床研究を利用した遺伝子解析研究の意義と限界。分子精神医学, 10; 291-298, 2010

76) 尾崎紀夫, 池田 匡, 高橋長秀：統合失調症の分子病態解明に向けた研究の動向。臨床精神医学, 36; 25-31, 2007

77) 織部直弥, 鬼塚俊明：精神疾患と脳磁図。最新精神医学, 16; 287-291, 2011

78) Pearlson, G.D., Calhoun, V.D.: Convergent approaches for defining functional imaging endophenotypes in schizophrenia. Front Hum Neurosci, 3; 37, 2009

79) Pearlson, G.: Multisite collaborations and large databases in psychiatric neuroimaging: advantages, problems, and challenges. Schizophr Bull, 35; 1-22, 2009

80) Petrovsky, N., Quednow, B.B., Ettinger, U., et al.: Sensorimotor gating is associated with CHRNA3 polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers. Neuropsychopharmacology, 35; 1429-1439, 2010

81) Prasad, K.M., Keshavan, M.S.: Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct "extended endophenotypes"? Schizophr Bull, 34; 774-790, 2008

82) Pritchard, W.S.: Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. Psychol Bull, 100; 43-66, 1986

83) Quednow, B.B., Kühn, K.U., Mössner, R., et al.: Sensorimotor gating of schizophrenia patients is influenced by 5-HT2A receptor polymorphisms. Biol Psychiatry, 64; 434-437, 2008

84) Quednow, B.B., Wagner, M., Mössner, R., et al.: Sensorimotor gating of schizophrenia patients depends on catechol O-methyltransferase Val158Met

polymorphism. *Schizophr Bull*, 36 ; 341-346, 2010

85) Reitz, C., Mayeux, R. : Endophenotypes in normal brain morphology and Alzheimer's disease: a review. *Neuroscience*, 164 ; 174-190, 2009

86) Rissling, A.J., Light, G.A. : Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients. *Curr Top Behav Neurosci*, 4 ; 283-309, 2010

87) Rommelse, N.N., Geurts, H.M., Franke, B., et al. : A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 ; 1363-1396, 2011

88) Rutter, L., Carver, F.W., Holroyd, T., et al. : Magnetoencephalographic gamma power reduction in patients with schizophrenia during resting condition. *Hum Brain Mapp*, 30 ; 3254-3264, 2009

89) Schofield, P.R., Williams, L.M., Paul, R.H., et al. : Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biol Psychol*, 80 ; 176-188, 2009

90) Shaikh, M., Hall, M.H., Schulze, K., et al. : Effect of DISC1 on the P300 waveform in psychosis. *Schizophr Bull* (in press)

91) Shaikh, M., Hall, M.H., Schulze, K., et al. : Do COMT, BDNF and NRG1 polymorphisms influence P50 sensory gating in psychosis? *Psychol Med* 41 ; 263-276, 2011

92) Smit, D.J., Posthuma, D., Boomsma, D.I., et al. : Genetic contribution to the P3 in young and middle-aged adults. *Twin Res Hum Genet*, 10 ; 335-347, 2007

93) 鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫: 精神障害の遺伝医学研究における表現型同定の意義: エンドフェノタイプ概念を中心に. *分子精神医学*, 5 ; 109-112, 2005

94) Swerdlow, N.R., Talledo, J.A., Braff, D.L. : Startle modulation in Caucasian-Americans and Asian-Americans: a prelude to genetic/endophenotypic studies across the 'Pacific Rim'. *Psychiatr Genet*, 15 ; 61-65, 2005

95) Swerdlow, N.R., Weber, M., Qu, Y., et al. : Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychophar-*

macology (Berl), 199 ; 331-388, 2008

96) Takahashi, H., Iwase, M., Canuet, L., et al. : Relationship between prepulse inhibition of acoustic startle response and schizotypy in healthy Japanese subjects. *Psychophysiology*, 47 ; 831-837, 2010

97) Takahashi, H., Iwase, M., Ishii, R., et al. : Impaired prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in Japanese patients with schizophrenia. *Neurosci Res*, 62 ; 187-194, 2008

98) 高橋秀俊, 橋本亮太, 岩瀬真生ほか: 統合失調症の中間表現型—精神生理学的指標. *精神科*, 18 ; 14-18, 2011

99) 武田雅俊: 特集にあたって 統合失調症関連遺伝子—その機能と分子病態. *Schizophrenia Frontier*, 8 ; 158, 2007

100) Tsutsumi, A., Glatt, S.J., Kanazawa, T., et al. : The genetic validation of heterogeneity in schizophrenia. *Behav Brain Funct*, 7 ; 43, 2011

101) Turetsky, B.I., Calkins, M.E., Light, G.A., et al. : Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull*, 33 ; 69-94, 2007

102) Uhlhaas, P.J., Haenschel, C., Nikolić, D., et al. : The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34 ; 927-943, 2008

103) Uhlhaas, P.J., Singer, W. : Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 ; 100-113, 2010

104) van der Stelt, O., Belger, A. : Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33 ; 955-970, 2007

105) Vierling-Claassen, D., Siekmeier, P., Stufflebeam, S., et al. : Modeling GABA alterations in schizophrenia: a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *J Neurophysiol*, 99 ; 2656-2671, 2008

106) Visscher, P.M. : Sizing up human height variation. *Nat Genet*, 40 ; 489-490, 2008

107) 渡部雄一郎, 武井延之, 那波宏之ほか: 統合失調症とマイクロRNA. *分子精神医学*, 11 ; 179-184, 2011

108) Weinberger, D.R., Torrey, E.F., Neophytides,

A.N., et al.: Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 36; 735-739, 1979

109) Weinberger, D.R.; Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44; 660-669, 1987

110) Weisbrod, M., Hill, H., Niethammer, R., et al.: Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry*, 46; 721-725, 1999

111) Wilson, T.W., Hernandez, O.O., Asherin, R.M., et al.: Cortical gamma generators suggest abnormal auditory circuitry in early-onset psychosis. *Cereb Cortex*, 18; 371-378, 2008

112) Winterer, G., Egan, M.F., Kolachana, B.S., et al.: Prefrontal electrophysiologic "noise" and catechol-O-methyltransferase genotype in schizo-

phrenia. *Biol Psychiatry*, 60; 578-584, 2006

113) Wright, M.J., Hansell, N.K., Geffen, G.M., et al.: Genetic influence on the variance in P3 amplitude and latency. *Behav Genet*, 31; 555-565, 2001

114) Yamasue, H., Yamada, H., Yumoto, M., et al.: Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage*, 22; 720-727, 2004

115) 吉川武男：特集にあたって。分子精神医学，5(2)；1，2005

116) 吉原雄二郎，武井教使：会員の声 第1回統合失調症国際研究学会に参加して。精神経誌，111；1014-1015，2009

117) Zubin, J., Spring, B.: Vulnerability—a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86; 103-126, 1977

Endophenotypes in Schizophrenia: A Review of Electrophysiological Studies

Ryouhei ISHII¹⁾, Hidetoshi TAKAHASHI²⁾, Ryu KURIMOTO¹⁾, Yasunori AOKI¹⁾,
Shunichiro IKEDA^{1,3)}, Masahiro HATA¹⁾, Koji IKEZAWA⁴⁾, Leonides CANUET⁵⁾,
Takayuki NAKAHACHI³⁾, Masao IWASE¹⁾, Masatoshi TAKEDA¹⁾

1) *Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine*

2) *National Center for Neurology and Psychiatry*

3) *Shijounawate Public Health Institute, Osaka Prefectural Government*

4) *Ikezawa Clinic*

5) *Neuroscience Research Center, Euroespes*

Schizophrenia patients consistently show some deficiency in electrophysiological measures, such as PPI (Prepulse Inhibition), ERP (Event-Related Potential) components (mismatch negativity, P50, P300), EEG (Electroencephalography), and MEG (Magnetoencephalography). These components have been intensively studied as quantitative biological markers (i.e., endophenotypes) for psychiatric disorders. Recently brain oscillations, especially gamma (30-80 Hz) band activity (GBA), are being increasingly investigated as new candidate endophenotypes. In this review, we summarize the current status, perspective, and limitations of representative paradigms for investigating abnormal electrophysiological

components of schizophrenia, along with relevant genetic polymorphism.

<Authors' abstract>

<**Key words**: schizophrenia, endophenotypes, GWAS (genome-wide association study), electroencephalography, prepulse inhibition>
