

特集 精神疾患の解明に貢献する脳科学技術の進歩

バイオマーカーはどこまで進歩したか？

橋本 亮太^{1,2)}，安田 由華²⁾，山森 英長^{2,3)}，大井 一高²⁾，
藤本 美智子²⁾，福本 素由己²⁾，梅田 知美³⁾，武田 雅俊^{1,2)}

バイオマーカーとは、「通常の生物学的過程，病理学的過程，もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として，客観的に測定され評価される特性」のことである。医学・医療において，バイオマーカーは，治療に資する客観的な診断法と言い換えることができる。精神疾患を代表し，最も研究が進んでいる統合失調症におけるバイオマーカーを例にする。統合失調症は，病因や病態が医学的に解明されていないが，症状や経過が似通っており，その生物学的な基礎がいずれは明らかになることが想定されている症候群の総称である。すなわち，その原因や病態が医学的に解明された時点（バイオマーカーの発見）で，その患者群は統合失調症ではなくなり，「××病」という新たな疾患となる。例えば外因性精神病である神経梅毒は，梅毒スピロヘータというバイオマーカーを発見することにより，統合失調症の中から分離し神経梅毒という新たな疾患概念ができた。このように，バイオマーカー研究は精神疾患の新たな診断法・治療法の開発には必須であるといえよう。バイオマーカー研究手法としては，遺伝子解析，生体試料解析，認知機能解析，神経生理機能解析，脳神経画像解析，モデル動物解析，死後脳解析などがある。また，これらを組み合わせた研究もなされているが，統合失調症のすべてを説明しうるバイオマーカーは，いまだ見つかっていない。統合失調症は，異種性のある症候群であると想定されており，その原因・病態はまちまちであると考えられている。よって，統合失調症全体を対象にすることにより本来一部の統合失調症患者で認められるバイオマーカーを見つけにくくする可能性があり，適切なサブグループ化解析が必要と考えられている。そこを乗り越えるべく，巨大なサンプル数を用いて一部の患者を見出す物量戦略が欧米を中心としてなされている。本邦においては，研究費・マンパワーとも欧米よりも小さすぎて同様の戦略をとることができず，中間表現型を用いるなどの工夫を凝らしたサブグループ化解析を行っている。特に脳神経画像と遺伝子を組み合わせた Imaging genetics consortium (IGC) や認知機能と遺伝子を組み合わせた Cognitive genetics collaborative research organization (COCORO) などの全国的な研究組織が構築されており，今後の発展が期待される。

<索引用語：バイオマーカー，統合失調症，中間表現型，診断，認知機能障害>

はじめに

バイオマーカーとは、「通常の生物学的過程，病理学的過程，もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として，客観的に測定され評価される特性」のことである²⁾。医学・医療において，バイオマーカーは，治療に資する客観的な診断法

と言い換えることができる。「バイオマーカーはどこまで進歩したか？」というタイトルのとおり，バイオマーカー研究は，現在，進行中であり，いまだ精神疾患のバイオマーカーとして確立したものは存在しない。バイオマーカーとして用いられるものとしては，血液，脳脊髄液，尿などの試料

を生化学的に測定するものや、脳神経画像、神経生理学的所見、認知機能、パーソナリティー傾向など脳の機能や構造を定量的に測定するものがある。今までの研究においては、どれかを用いて、健常者とある精神疾患を区別する感度や特異度が、約 80% ぐらいあったという報告が大部分である。そして再現性の検討がなされていないものが大部分であり、なされたものは、再現性のサンプルでは感度も特異度も低下していることが多い。時に 90% 程度という非常に高い感度や特異度が示された報告もあるが、どれもサンプル数が多くはなく、しかも他のサンプルにおける再現性が十分に示されたものがないという問題点がある。このように、現時点では、多数の研究者による努力にもかかわらず、精神疾患のバイオマーカーの確立には成功していない。しかし、ゲノム研究をはじめとして、生物学的な精神疾患研究は、最近急速に進歩しており、今後のバイオマーカーの開発に期待がもてる状況にある。本稿においては、精神疾患を代表し、最も研究が進んでいる統合失調症を例にして、概説する。

I. 統合失調症の概念と診断

1. 統合失調症の診断の歴史

統合失調症という概念のもとになったものは、精神病という概念である。この精神病は正常ではない精神症状と行動が認められ、その原因、症状、治療、経過などが医学的に解明されていないものの総称であった。この精神病といわれるものから、クレペリンが、*dementia praecox* (早発性痴呆) という概念にて、躁うつ病との区別を明らかにした。この疾患概念は、精神の荒廃過程が認められ、不可逆的に進むということである。その後、ブロイラーは、*schizophrenia* (統合失調症) という用語を提唱し、必ずしも精神の荒廃過程が認められる必要はないとした。それから現在まで、*schizophrenia* という用語が世界中で使われている。しかし、ヨーロッパではクレペリンの定義が重視され、米国ではブロイラーの定義を重視するために、米国では統合失調症が 2 倍程度多く診断

されてきた。この診断の不一致が大きな問題となり、DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition: 精神疾患の診断・統計マニュアル第三版) 以降、操作的診断基準が取り入れられ、世界的に使われるようになっていく。その後、1994 年に DSM-IV が発表され、それから約 20 年たった 2013 年 5 月に DSM-5 が発表された (執筆時には未発表)。しかし、DSM-IV 診断基準 (表 1)¹⁾ から大きく変わっていない (ドラフトと比較)。

ここで重要なことは、この統合失調症は、現時点ではあくまでその原因、症状、治療、経過などが医学的に解明されていないもの、その生物学的な基礎がいずれは明らかになることが想定されている症候群の総称であり、それが医学的に解明された時点で「××病」という新たな疾患概念ができるということである。

2. 外因性、内因性、心因性の精神障害

さて、統合失調症は古典的な精神医学用語では内因性精神病の代表とされる。精神障害の原因を考える上で非常に重要な概念として、外因性、内因性、心因性と 3 つのレベルがある (図 1)。外因性は、身体的な要因による精神障害であり、脳そのものに働く要因である脳腫瘍、外傷などの器質因や脳以外の身体疾患 (感染症、内分泌疾患など) による症候性精神病、そしてアルコールや麻薬などによる薬剤性の精神病などを指す。内因性は、素質と環境との相互作用で発症に至るもので外因なしに発症するが、症状や経過が一定であり、生物学的な基盤が明らかではないが、あることが想定されるものである。統合失調症や躁うつ病がこれにあたる。心因性は特に心理面などの環境の変化によって誰にでも生ずるものであり、適応障害や疼痛性障害などがこれにあたる。精神医学の診断は、外因性→内因性→心因性の順で鑑別診断を行うべきであるが、DSM の診断基準においては、外因性の除外というものは診断基準の最後に記述されており、初学者が誤解を起こしている一因となっていると思われる (表 1)。

表1 DSM-IV-TR による統合失調症の診断基準

- A. 特徴的の症状：
以下のうち2つ（またはそれ以上）、おのおのは、1ヵ月の期間（治療が成功した場合はより短い）ほとんどいつも存在：
(1) 妄想
(2) 幻覚
(3) まとまりのない会話
(4) ひどくまとまりのないまたは緊張病性の行動
(5) 陰性症状，すなわち感情の平板化，思考の貧困，または意欲の欠如
- B. 社会的または職業的機能の低下：
障害の始まり以降の期間の大部分で，仕事，対人関係，自己管理などの面で1つ以上の機能が病前に獲得していた水準より著しく低下している
- C. 期間：
障害の持続的な徴候が少なくとも6ヵ月間存在する。この6ヵ月の期間には，基準Aを満たす各症状（すなわち，活動期の症状）は少なくとも1ヵ月（または，治療が成功した場合はより短い）存在しなければならないが，前駆期または残遺期の期間では，障害の徴候は陰性症状のみか，もしくは基準Aに挙げられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形で表されることがある
- D. 失調感情障害と気分障害の除外：
失調感情障害と「気分障害，精神病性の特徴を伴うもの」が以下の理由で除外されていること
(1) 活動期の症状と同時に，大うつ病，躁病，または混合性のエピソードが発症していない
(2) 活動期の症状中に気分のエピソードが発症していた場合，その持続期間の合計は，活動期および残遺期の持続期間の合計に比べて短い
- E. 物質や一般身体疾患の除外：
物質または一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない
- F. 広汎性発達障害との関係：
自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往歴があれば，統合失調症の追加診断は，顕著な幻覚や妄想が少なくとも1ヵ月存在する場合にのみ与えられる

3. 内因性精神障害の病態解明のパラドックス
内因性精神障害である統合失調症の原因を生物学的に解明すると解明した時点でそれは外因性となり，統合失調症ではなくなるという一見パラドックスが起こることを述べたが，これは医学の進歩とともに起こってきている。図2に示したように，脳腫瘍による幻覚妄想状態は，脳腫瘍が発見されない限り，症候的に統合失調症の診断基準を満た

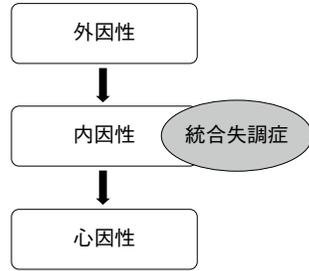


図1 精神障害の分類と診断手順

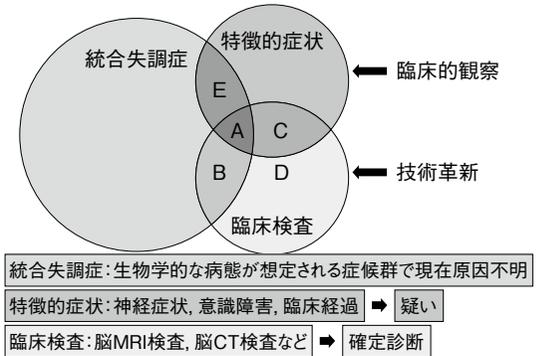


図2 統合失調症から「××病」の発見

せば統合失調症と診断される（図2のAとB）。脳腫瘍の中には，もちろん幻覚や妄想などの統合失調症で認められる症状のない患者が存在し（図2のCとD），脳腫瘍などの器質的な脳疾患の場合には，幻覚妄想などの症状だけでなく意識障害，神経症状，特徴的な経過も認められることが多い（図2のA）。このような外因性の精神病は，統合失調症の中で，意識障害，神経症状，特徴的な経過などの症候を含むものを症候学的に鑑別し（図2のAとE），その原因を科学的な技術が進むことにより（この場合は脳CTやMRIなどの画像診断技術），解明するということができる（図2のA）。今度は，画像診断技術が向上することにより，脳CTまたはMRIを用いることにより脳腫瘍を容易に発見することができ，もともとは特徴的な症候からサブグループ化して見出したものが，全く別の科学的な診断手法により診断できるようになる（図2のAとB）。このようにして，統合失調症の原因は解明されると，統合失調症ではなくなり，

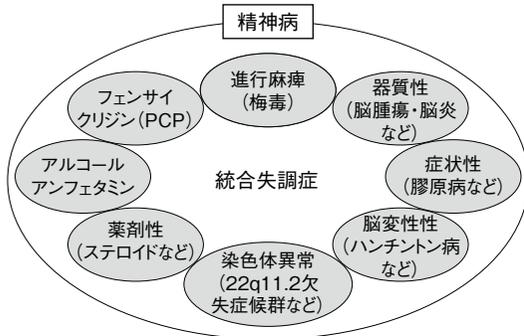


図3 精神病と統合失調症 (外因性)

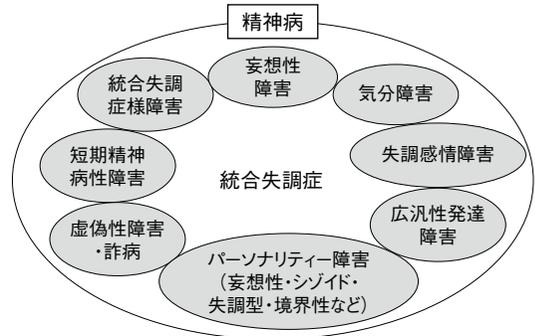


図4 精神病と統合失調症 (内因性と心因性)

残った原因不明な症候群が統合失調症として残されるという歴史が今まで繰り返されてきた。

4. 外因性精神障害の例：22q11.2欠失症候群

統合失調症の中から、外因性の精神障害として見つかったものを図3にまとめた。この外因性の精神障害は、DSM-IV-TRにおいては、一般身体疾患による精神病性障害または物質誘発性の精神障害というカテゴリーに相当する。精神病性障害の項目の中では、統合失調症が最初に記述され、これらのカテゴリーは臨床的に本来一番最初に診断する必要があるにもかかわらず一番最後に記述されている。例えば、22q11.2欠失症候群 (Velo-Cardio-Facial syndrome) は、染色体22q11.2部位の欠失による微細欠失症候群であり、口蓋裂、心血管疾患、特徴的顔貌、胸腺の低形成、低カルシウム血症、精神発達の全般的遅れを伴い、特に学童期における様々な精神症状そして成人期における統合失調症様症状があることが知られている⁷⁾。全検査IQの平均値は75前後で境界知能レベルであり、知的障害レベルの患者の割合は25～40%程度とされている。児童期にはADHD、自閉症、反抗挑戦性障害、特定の恐怖症や社会恐怖、強迫性障害、分離不安障害、大うつ病性障害と気分変調性障害などを高率に合併するとされるが、これは同じレベルの知的機能の患者 (境界知能) における合併率と同程度であり、22q11.2欠失症候群に特異的なものではない。しかし、22q11.2欠失症候群患者の約1/3(10～50%)

が統合失調症と全く同じような精神病症状を呈し、統合失調症の合併率は同じレベルの知的機能の患者 (境界知能) における合併率より明らかに高く、22q11.2欠失症候群に特異的であることが知られている。また、22q11.2欠失は、統合失調症患者の0.3～2%に認められると報告されている。もちろん、これらを合併と称する時点で、外因性精神障害の除外という精神疾患の基本的な診断基準を無視していることとなり、上記の診断基準の外因性の除外を除いた症状がよく認められるということが本来は正しい。

5. 内因性・心因性の精神障害

一方、いまだ外因が特定されていない統合失調症の鑑別診断 (内因性・心因性) としては、図4に示したようないくつかの症候群が存在する。これらは、生物学的に分離はできていないが、今後このような症候学的な分類から、科学技術の革新とともに新たな診断に結びついていくと思われる。精神病性障害の中では、統合失調症様障害、短期精神病性障害、妄想性障害、そして失調感情障害があり、気分障害、広汎性発達障害、パーソナリティー障害 (妄想性、シゾイド、失調型、境界性など)、そして虚偽性障害や詐病などがこのカテゴリーに入る。最近大きな話題となったものとして、広汎性発達障害がある。広汎性発達障害はその経過中に短期間の軽微な幻覚や妄想を呈することがあり、独語やコミュニケーションの質的な障害によるまとまりのない会話、こだわりによ

る常同行動、ひきこもりや感情の平板さが認められ、幻覚や妄想がはっきりしない統合失調症と従来診断されることが多かった。しかし、近年においては広汎性発達障害そのものが精神医学界においてよく知られるようになったため、今まで誤って統合失調症と診断されていた患者が広汎性発達障害と診断されるようになっていく。この広汎性発達障害においては分子遺伝学的研究が進んでおり、すでにいくつもの原因遺伝子が発見されている。

以上のように統合失調症に特徴的な症状をもつ患者のうち、外因性と症候学的に分類されて残ったものすべてが統合失調症である。統合失調症には生物学的に異種性があると考えられ、統合失調症と現在呼ばれる患者が、病因・病態が解明されると「××病」と診断されるようになり、最後に残った統合失調症の病因・病態が明らかにされることが期待される。

II. 統合失調症の異種性と外因性精神病「××病」の発見ストラテジー

1. ビッグサイエンスとスモールサイエンス

統合失調症から現在わかっている外因性の精神病を除外しても、まだ統合失調症には異種性が存在する。その異種性のある統合失調症から、外因性精神病「××病」を見出すためには、2つのストラテジーがある。1つは、「全体の症例から発見する」というものである。統合失調症全体を対象として検討を行うことから、もれなくすべての「××病」を見出すことができる方法論であるが、問題はすべての中からわずかな「××病」を見出すためには、巨大なサンプル数が必要であり、いわゆるビッグサイエンスとなる。白い布についている小さな青い「染み」を見つけるために、水で洗ったときに出てきた水にある薄まった青色を検出するようなものである。よって、高い感度や特異度を得ることを放棄した方法となり、これそのものではバイオマーカーにはたどり着かない。ただし、見出した後に、「染み」が青色とわかれば、布の青色を探すことができ、それによってもう一

度再分類するとバイオマーカーとして診断できることとなる。もちろん、黄色、赤、黒などの「染み」も同時に見つけることが理論的に可能である。もう一方は、「特徴的の症状から発見する」というものである。統合失調症の中から、ある仮説に基づいて特徴的な症状を規定し、そのサブグループにおいて検討することにより、より効率的に少ない数からの発見が可能であるスモールサイエンスである。ただし、一部しか発見できなかったり、特徴的の症状の同定が難しいという問題点がある。先ほどの例では、始めから布には「染み」があると仮定して検証することになり、それが簡単に見つければよいが、例えば、裏についた「染み」はいくら表を探しても空振りに終わって見つからないということもある。しかし、見つかった場合は、その時点で「××病」となり、バイオマーカーとして確立することとなる。

2. 外因性精神病「××病」の発見の進歩：遺伝子解析研究を例として

1) ビッグサイエンス

統合失調症には、家族集積性があることはよく知られており、遺伝率は約80%とされ、遺伝要因が大きい症候群である。しかし、ゲノムが一致する一卵性双生児の統合失調症の罹患一致率が約50%であることから、いわゆる遺伝病ではなく遺伝要因は多因子とされている。この遺伝要因についての研究が古くからなされており、家系の連鎖解析から始まり、SNPを用いた関連解析に進み、それがより多数のサンプルを用いて全ゲノム領域を対象に研究されるようになった。その結果、2008年にイギリスのグループが最初の統合失調症の全ゲノム関連解析(GWAS)を1万以上のサンプルを用いて行い、ZNF804A遺伝子をリスク遺伝子として同定した⁵⁾。その後、欧米の主な研究グループから全ゲノム関連解析が報告され、いくつものリスク遺伝子が報告されている。ここで問題とされたのは、全ゲノムを対象に行うため非常に厳しい基準のp値が必要とされ($p < 5 \times 10^{-8}$)、本来ある多数のリスクSNPを見逃しているとい

うことである。また、この1つ1つのリスク遺伝子のオッズ比はたった1.1程度であり頻度の高い遺伝子多型では大きな効果のあるものはないことがわかった。さらに、この手法で理想的にすべての遺伝子を調べつくしても統合失調症の発症リスクの30%しか説明できず、それだけでは診断(バイオマーカー)にはならないことも明らかにされた。よって、他の方法論が必要とされるようになってきた。

また、このGWASの手法を用いると、CNV(copy number variant)と呼ばれるゲノム上の微小欠失も見出すことができるため、彼らは統合失調症患者にあるがその両親にはない、新しくできた(*de novo*) CNVについて検討し、約2%に見つかり、統合失調症の新たな原因もしくは強いリスク因子として同定したと報告している⁶⁾。この中には、前述した22q11.2欠失症候群も含まれており、彼らは22q11.2欠失症候群では、自閉症や知的障害、気分障害なども認められることから、単一精神病論を展開している。一方、日本の統合失調症のGWASを行ったグループは、統合失調症に22q11.2欠失は認められなかったとしており、外因性精神病を除外して正しく統合失調症を診断したと結論している。

このように、統合失調症の遺伝要因の研究は、ゲノム配列の解読技術の飛躍的な発展とともに進んでいるが、逆に研究をリードする欧米の研究者においては、統合失調症の診断基準を知らずに、誤診していることに気がついておらず、研究の本来の意義を見失っていることを示している。

2) スモールサイエンス

統合失調症を特徴的な症状などでサブカテゴリー化して、解析する手法として、最もよく用いられるものは、中間表現型である。中間表現型(intermediate phenotype)は、統合失調症という行動の表現型と遺伝子の「中間」に存在する統合失調症患者において認められる特徴的な神経生物学的な障害を指す。中間表現型の具体例としては、脳神経画像、認知機能、神経生理学的所見などが挙げられる⁴⁾。この中間表現型を用いた研究

手法は、米国国立精神保健研究所のWeinberger博士によって提唱された。筆者の行った最近の中間表現型研究の具体例を示す³⁾。中間表現型として、統合失調症の認知機能障害を検討した。統合失調症の認知機能障害を、現在の知能であるWAIS(Wechsler Adult Intelligence Scale)から、病前推定知能として用いられるJART(Japanese Adult Reading Test)を引くことにより求めると、統合失調症患者166名においてその平均値は-16であり、約1標準偏差の認知機能低下が認められることがわかった。一方健常者においては、その平均値は2であることから、ほぼ変わらないと考えられる。この統合失調症患者の認知機能障害についてDNAチップを用いて頻度5%以上の約50万SNPについて関連解析を行ったところ、最も強い関連がDEGS2遺伝子のミスセンス変異であった($p=5.4 \times 10^{-7}$)。再現性の検討においては、このDEGS2遺伝子のミスセンス変異の代用となるSNPが白人サンプルで関連していることを見出した。他にもCSMD1という統合失調症のケースコントロールの全ゲノム解析のメタ解析で同定されたリスク遺伝子も3番目に低いp値であった。これらは、いわゆる 5.0×10^{-8} というゲノムワイド関連があるといわれるレベルには達していないものの数万のサンプルサイズを必要とするケースコントロール研究と比較して、認知機能障害という手法を取り入れることにより、たった数百のサンプルサイズで新たなリスク遺伝子を見つけ出すことができるという例である。この研究は、大阪大学にて運営している日本最大のヒト脳表現型の包括的ナリサーチリソースデータベースであるヒト脳表現型コンソーシアムのサンプルを用いて行った(図5)。

おわりに

精神疾患のバイオマーカーはいまだ見つからないが、見つけるべく、全世界で研究がなされている。最も進んでいる統合失調症においてさえ、異種性のある症候群であるため、まだ道半ばである。特徴的徴候と臨床検査により、バイオ

リサーチリソース	認知機能検査	脳神経画像検査	神経生理学的検査	人格傾向検査
ゲノムDNA 血漿 血中RNA 不死化リンパ芽球	作業記憶 言語性記憶 視覚性記憶 遂行機能 語流暢性 注意・集中力 精神運動速度 視覚運動処理	三次元MRI 脳構造画像 拡散テンソル画像 安静時機能的 MRI画像	近赤外光トポグラ フィー (NIRS) プレパルス抑制 テスト (PPI) 眼球運動	TCI 失調型パーソナリ ティ障害評価尺度 (SPQ) 自閉症スペクト ラム指数 (AQ)
健常者600例:統合失調症400例:気分障害100例:発達障害100例 サンプル収集200例/年・共同研究国内外60か所				

図5 ヒト脳表現型コンソーシアム

マーカーはある特定の一群を特定することができる。その結果、外因性精神病と分類され、診断できるようになった時点で、統合失調症ではなくなり、「××病」となる。

米国では、NIMHがDSM診断基準そのものに妥当性がないためにバイオマーカーが見つからないのではないかという疑問を投げかけ、それを解決するために、NIMH Research Domain Criteria (RDoC) というプロジェクトを開始することとなった。これは、すべての行動評価、神経生物学的な評価から、新たな精神疾患の診断体系を作るというプロジェクトであり、具体的には、遺伝子、分子、細胞、サーキット、神経生理、行動、自己評価などを含み、最終的には、治療効果に直結する診断体系を再構築するというものである。まさしく、巨大なサンプル数で多方面から網羅的な解析を行うビッグサイエンスであり、アメリカならではのものである。一方、日本では、政府が主導する大きなプロジェクトはないが、志を1つにする精神医学研究者が集まって脳神経画像を中心とするIGC (Imaging Genetics Consortium) と認知機能を中心とするCOCORO (Cognitive genetics collaborative research organization) が最近発足し、ALL JAPANでの共同研究体制ができていく。特徴的徴候をつかむためには、日々の臨床で患者と真摯に向き合うことが必須であり、臨床家がかつ研究を行う日本の精神科医によるスモール

サイエンスならではのバイオマーカー開発の突破口がここにあると信じている。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : American Psychiatric Association. Diagnostid and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1994
- 2) Biomarkers Definitions Working Group : Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther, 69 (3) ; 89-95, 2001
- 3) Hashimoto, R., Ikeda, M., Ohi, K., et al. : Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia. Am J Psychiatry, 170 ; 683-684, 2013
- 4) 橋本亮太, 安田由華, 大井一高ほか : 統合失調症の中間表現型. 精神科治療学, 26 (11) ; 1363-1369, 2011
- 5) O'Donovan, M. C., Craddock, N., et al., Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration : Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. Nat Genet, 40 (9) ; 1053-1055, 2008
- 6) Rees, E., Kirov, G., O'Donovan, M. C., et al. : De novo mutation in schizophrenia. Schizophr Bull, 38 (3) ; 377-381, 2012
- 7) Shprintzen, R. J. : Velo-cardio-facial syndrome : 30 years of study. Dev Disabil Res Rev, 14 (1) ; 3-10, 2008

How far Have Biomarkers in Psychiatry Advanced?

Ryota HASHIMOTO^{1,2)}, Yuka YASUDA¹⁾, Hidenaga YAMAMORI^{2,3)}, Michiko FUJIMOTO¹⁾, Kazutaka OHI¹⁾, Motoyuki FUKUMOTO¹⁾, Satomi UMEDA-YANO³⁾, Masatoshi TAKEDA^{1,2)}

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

2) *Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University*

3) *Department of Molecular Neuropsychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine*

A biomarker is defined as a biological indicator of normal or pathological processes, and a pharmacological response to a therapeutic intervention, whose characteristics can be measured and evaluated objectively. In medicine and health, biomarkers can be paraphrased as diagnostic methods objectively conducive to treatment. Here, we discuss biomarkers of schizophrenia as a representative mental illness, whose research has advanced compared with that of other disorders. Schizophrenia is a syndrome with a typical course and symptoms. Its pathophysiology and pathogenesis have not been elucidated (medically however, its underlying biological mechanisms are assumed to be present. That is, in biomarker discovery, when the pathogenesis and cause are elucidated, the patient group would not consist of schizophrenia but, it is a new disease of "×× disease." For example, neurosyphilis is exogenous psychosis, by finding a biomarker of syphilis spirochete, a new disease concept of neurosyphilis could be distinguished from the schizophrenia). In this way, it can be said that biomarker research is essential for the development of new diagnostic and treatment methods for mental illness. There are several biomarker research methods such as genetic analysis, biological sample analysis, cognitive analysis, neurophysiology, neuroimaging, animal models, and post-mortem brain analysis. Further, studies have been made, however, biomarkers that can explain all of schizophrenia has not been found yet. As schizophrenia is assumed to be a heterogeneous syndrome, it is believed that the etiology varies. Thus, there is a possibility that targeting schizophrenia as a whole will make it difficult to find biomarkers for patients with schizophrenia. It is considered that appropriate subgroup analysis is needed. In order to overcome it, amount-of-resources strategy to find patients by using large of samples has been made mainly in Europe and the United States. In Japan, we have used sub-group analysis strategy to elaborate this issue such as the use of an intermediate phenotype. It is not possible to research a similar strategy, because of the limited funds and manpower in Japan compared to U.S. and Europe. As nationwide research organizations in Japan, such as IGC (Imaging genetics consortium), combination analysis of genetics and neuroimaging and COCORO (Cognitive genetics collaborative research organization), combination analysis of genetics and cognitive function, have been established, the development of biomarkers for mental illnesses is expected in the near future.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : biomarker, schizophrenia, intermediate phenotype, diagnosis, cognitive decline>