

統合失調症の補助診断法開発の現状と課題

森田 健太郎✉

統合失調症の診断は依然として症候学に基づいているが、その生物学的異質性が病態解明の妨げとなっている。客観的な補助診断法の開発が期待されているものの、臨床応用可能なものは確立されておらず、近年の包括的レビューでも十分なエビデンスをもつ候補は皆無であった。本稿では、神経生理、脳画像、ゲノム、デジタル指標といった主要なバイオマーカー候補の最新動向を概観し、臨床応用への課題と展望を論じる。現状、客観的補助診断法の候補として、ミスマッチ陰性電位や脳室拡大などが比較的強固なエビデンスを有する。しかし、これらは診断性能としていまだ不十分であり、研究間の異質性が高いことが共通の課題である。臨床応用に向けての課題として、疾患の異質性、病態生理の不透明性、そして統計的エビデンスの蓄積と実臨床での実用化との間の乖離がある。これらの克服には、大規模データを用いたデータ駆動型の生物学的層別化、すなわちバイオタイピングが不可欠である。今後は、マルチモーダル・メガ解析の推進と、当事者市民参画を通じた研究の共同創造により、科学的妥当性と患者にとっての個人的意味性を両立させ、臨床判断を支えるツールとしての開発が望まれる。

索引用語

統合失調症、補助診断法、バイオマーカー、生物学的層別化、当事者市民参画 (PPI)

はじめに

統合失調症の診断は、現在も国際疾病分類 (ICD) や精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM) といった症候学的基準に基づいている。このアプローチは診断の信頼性向上に寄与したといえる。しかし、統合失調症は生物学的に異質な症候群であり、現在の診断分類がその異質性を覆い隠し、病態解明を妨げている可能性もある。結果として、臨床現場では鑑別診断の困難さや治療の遅れといった課題

が残されている^{1,27)}。

こうした背景から、生物学的根拠に基づく客観的な補助診断法となりうるバイオマーカーの開発が長年期待されてきた。しかし、臨床的コンセンサスに基づく診断カテゴリーと神経科学的知見との不一致が開発の停滞を招いており、この問題意識から Research Domain Criteria (RDoC、症候名ではなく神経機能の次元で精神疾患を捉える枠組み) のような枠組みも提唱された⁸⁾。しかし、RDoC 提唱から 10 年以上を経ても臨床応用可能なバイオマーカーは確立されておらず、近年の包括的なアンブレラレビューで

著者所属：東京大学医学部附属病院リハビリテーション部

編 注：本特集は第 121 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに橋本亮太（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部）を代表として企画された。

✉ E mail：m-kemorita@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

受付日：2025 年 11 月 13 日

受理日：2026 年 4 月 13 日

doi：10.57369/pnj.26-095

表 1 バイオマーカー評価フレームワークの基準一覧

エビデンスの 堅牢さ* ¹	Class I（確定的）	総患者数 > 1,000 人, $P < 10^{-6}$, 異質性 (I^2) < 50%, 95% 予測区間が帰無値を除外, 出版/報告バイアスおよび過剰有意性バイアスなし
	Class II（高い示唆）	総患者数 > 1,000 人, $P < 10^{-6}$, 最大規模の研究で有意な結果
	Class III（示唆的）	総患者数 > 1,000 人, $P < 10^{-3}$
	Class IV（弱い）	$P < 0.05$ （統計的に有意）
臨床応用への 開発段階* ²	Stage 4（臨床的に有用）	既存ツールに対する付加価値の証明, スケーラビリティ（拡張性）, 費用対効果の確立
	Stage 3（外部検証）	独立したサンプルでの予測妥当性の検証（主な障壁：過学習による汎化性能の低下）
	Stage 2（内部検証）	交絡要因や方法論的要因を排除し, 標的とする病態プロセスを反映していることの確認
	Stage 1（臨床疑問の設定）	特定のバイオマーカーを用いて対処することが適切と考えられる, ターゲットとなる臨床疑問を設定

*¹文献 5 の基準に基づく。*²文献 1 の基準に基づく。

も「確定的」なエビデンスをもつ候補は皆無であった⁵⁾。本稿では、統合失調症の主要なバイオマーカー候補の最新動向を概観し、臨床応用に向けての課題と今後の展望について論じる。

I. 補助診断法の評価フレームワークと精神医学特有の課題

1. 「補助」診断法の定義と臨床的有用性

重要な前提として、補助診断法は臨床判断を「置き換える」ものではなく、「補強する」ものである。米国食品医薬品局と米国国立衛生研究所の定義では、バイオマーカーは「正常な生物学的プロセス、病的プロセス、または介入への反応の指標として測定される客観的な特徴」とされる^{4,6)}。バイオマーカーの臨床的有用性は、科学的妥当性だけでなく、臨床的意思決定を改善し、患者のアウトカムに寄与するかという視点から評価される必要がある¹⁾。

2. 神経疾患モデルとの対比

精神医学におけるバイオマーカー開発の難しさを理解するためには、神経疾患モデルとの対比が有用である。一般的に、神経疾患では、バイオマーカーが観察可能な病理（例：神経変性）を反映することが期待される。対照的に、統合失調症などの精神疾患の病態生理はまだ十分に解明できていない。この「病態生理の不透明性」により、精神医学のバイオマーカーは病態そのものではなく、その相関物や下流の影響を捉える支持的指標とならざるを得ないという根本的な制約がある⁹⁾。

3. 科学的妥当性と臨床的有用性

補助診断法としてのバイオマーカーの実用化には、最終的に「科学的妥当性」と「臨床的有用性」という2つの要件を満たす必要がある。本稿では、最新の総説で用いられた2つの枠組み——Fuentes-Claramonte, P. ら⁵⁾による「Class（エビデンスの堅牢さ）」と、Abi-Dargham, A. ら¹⁾による「Stage（臨床応用への開発段階）」——を統合して整理する。両者の判定基準は表1にまとめた。

第一の要件である「科学的妥当性」とは、その指標が統合失調症と関連することが、多くの研究で繰り返し確かめられ、研究条件が違っても結果が大きく変わりにくいことを意味する。Fuentes-Claramonte らの Class は、この“揺れにくさ、「再現性」の強さ”を段階づけたもので、Class が高いほどエビデンスが堅牢である（詳細は表1参照）。一方で、近年の包括的検討では、最上位（Class I）に到達したバイオマーカー候補は確認されていないと報告されている⁵⁾。

第二の要件である「臨床的有用性」とは、その指標が臨床判断を補強し、最終的に患者のアウトカムに資するかという点である。Abi-Dargham らの Stage は臨床応用に向けた開発段階（成熟度）を表している¹⁾。

Stage 1：何の臨床的問いに使うのかを定める（臨床疑問の設定）

Stage 2：同じ条件下で安定して測れるかを確認する（内部検証）

Stage 3：別の施設・別の集団でも再現するかを確認する（外部検証）

Stage 4：既存の情報に付加価値を与え、実際に診療上の

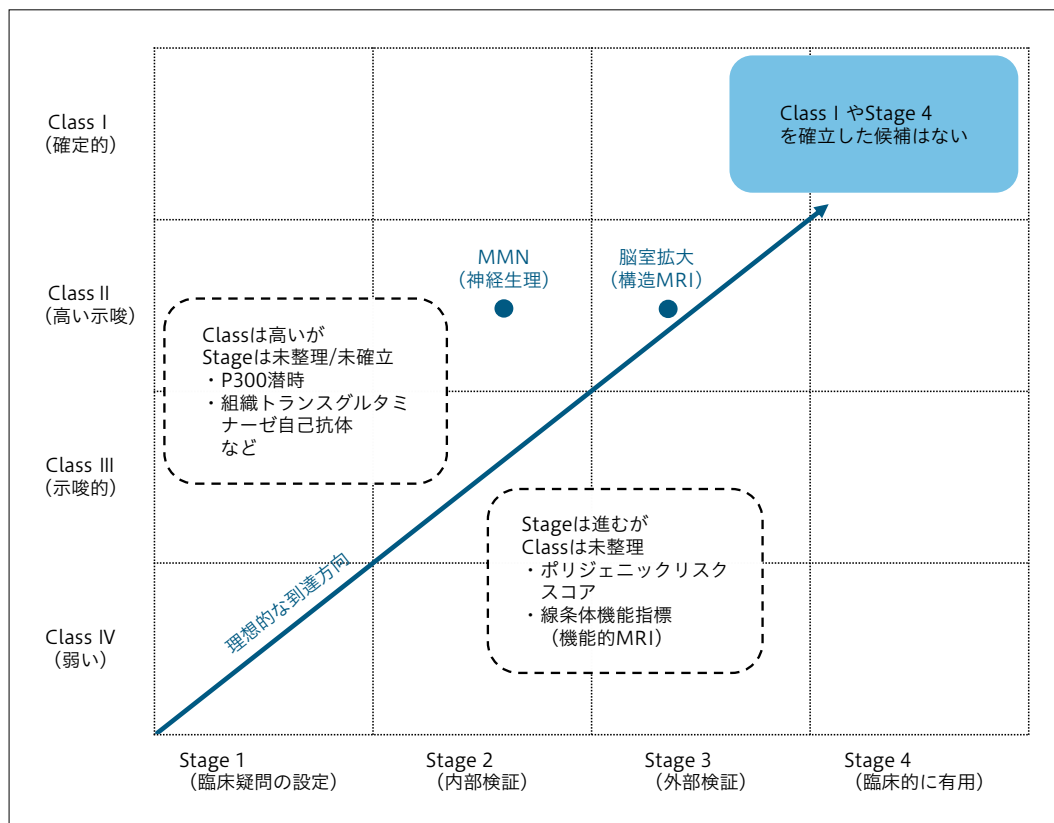


図 Class（エビデンスの堅牢さ）と Stage（臨床応用への開発段階）の乖離

意思決定や患者の結果を改善する（臨床的に有用）

重要なのは、Class（エビデンスの堅牢さ）と Stage（臨床応用への開発段階）は必ずしも同じ速度で進まないことである。研究数が増えて研究結果としては有望にみえても、患者の背景や測定方法が研究ごとに異なると、臨床現場にそのまま当てはめることは難しい。一方で、臨床での検証が進んでいても、十分な規模の研究が蓄積されておらず、Class の観点では評価が高くない場合もある。この「乖離」を概念的に表した図を示す。

縦軸にエビデンスの堅牢さ（Class）、横軸に臨床応用への開発段階（Stage）を示す。ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity：MMN）と脳室拡大は両軸で比較的整理された候補として位置づけられる一方、他の候補の多くは、堅牢さまたは実装段階のいずれかに偏っている。現時点で、Class I や Stage 4 を満たす候補は認められていない。

また、これらの評価は、そのマーカーが「何のために」使われるのかという使用状況（リスク評価、診断/特性、状態/病勢、治療反応性/安全性、予後予測など）を明確に定義することで意味をもつことになる⁶⁾。本稿の主眼は「診断/特性」にかかわる補助診断法にあるが、バイオマ

ーカー研究全体を見渡すと、リスク評価や治療反応性/安全性といった他の使用状況において臨床応用に近づいている候補も存在する。統合失調症の病態理解と臨床的有用性を包括的に議論するため、本稿ではこれらも含めて概観する。

II. 主要なバイオマーカー候補の現状とエビデンス

ここでは、主要なバイオマーカー候補の現状とエビデンスを概観する。その際、前述の評価フレームワーク（Class と Stage）を用いながら、臨床応用に向けた現状の課題を考察する。これらの主要なバイオマーカー候補について、その使用状況に基づき分類し、前述の「エビデンスの堅牢さ（Class）」と「臨床応用への開発段階（Stage）」という2つの評価フレームワークを統合して、現状の課題とともに表2にまとめた。

1. ゲノム・遺伝学的指標

ゲノム研究の進展は目覚ましい。国際共同研究コンソーシアムである Psychiatric Genomics Consortium による最

表 2 統合失調症の主要なバイオマーカー候補の現状

モダリティ	バイオマーカー候補	主な使用状況 ^{*1}	エビデンスの 堅牢さ (Class) ^{*2}	臨床応用への 開発段階 (Stage) ^{*3}	主な所見と課題 (文献に基づき統合)
ゲノム・遺伝学	ポリジェニックリスクスコア	リスク評価	—	Stage 3 (外部検証)	・リスク評価として Stage 3 まで進展しているが、個人レベルの予測能は限定的。 ・リスク状態を知ることの臨床的意義は議論の余地あり。
	薬理遺伝学 (CYP 多型など)	治療反応性/安全性	—	—	・臨床応用に近づいている領域の1つ。副作用リスク評価 (安全性) や至適用量設定 (治療反応性) に有用な可能性。 ・人種差への留意や費用対効果が実装への課題。
脳画像	脳室拡大 (構造 MRI)	診断/特性	Class II (高い示唆)	Stage 3 (外部検証)	・高い再現性を有するが、異質性もやや高く、臨床レベルの標準化は不十分な可能性。 ・個人レベルの診断能は限定的。
	線条体機能指標 (機能的 MRI)	治療反応性 予後予測	—	Stage 2 (内部検証) ~ Stage 3 (外部検証)	・治療反応性予測で Stage 3 が進展。ただし、Class 分類要件の大規模のメタ解析の蓄積には至っていない。
神経生理	ミスマッチ陰性電位 (MMN)	リスク評価 診断/特性 治療反応性/安全性	Class II (高い示唆)	Stage 2 (内部検証)	・高い再現性を有するが、異質性が高い。 ・測定・解析手法などの標準化が課題である可能性。 ・リスク評価や治療反応性評価では Stage 2。
	P300 潜時	診断/特性	Class II (高い示唆)	—	・MMN と同様、きわめて高い異質性が指摘されており、標準化が課題。
	眼球運動	リスク評価 診断/特性	—	—	・診断やリスク評価の検証が進む。 ・他の指標と同様に標準化が不足しており、大規模メタ解析データの蓄積が待たれる。
血液・生化学	トランスグルタミナーゼ自己抗体	診断/特性	Class II (高い示唆)	—	・統計的基準を満たし Class II だが、限られた研究に基づいており、独立コホートでの再現性は未確立。
	葉酸、脳由来神経栄養因子 (BDNF) など	診断/特性	Class III (示唆的)	—	・Class III レベルの候補だが、異質性がきわめて高い。 ・非特異性や交絡因子の影響も大きい。
デジタル・行動	自然言語処理 (NLP)/音声解析	リスク評価 診断/特性 予後予測	—	—	・高い精度での診断分類や再発予測で有望視。 ・解析手法の標準化が課題。

^{*1}使用状況 (文献 1, 6 に基づく): バイオマーカーの目的。リスク評価, 診断/特性, 状態/病勢, 治療反応性/安全性, 予後予測。

^{*2}エビデンスの堅牢さ (Class) (文献 5 に基づく): 主に診断/特性バイオマーカーとしてのエビデンス評価。記載のない指標については「—」で表示。

^{*3}臨床応用への開発段階 (Stage) (文献 1 に基づく): 臨床応用への開発段階 (成熟度)。開発段階は使用状況により異なる。記載のない指標については「—」で表示。

新の大規模ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS, 全ゲノムを対象に疾患と関連する遺伝子座を探索する解析) では, 統合失調症リスクに関連する 287 の遺伝子座が同定された (患者約 77,000 人). これらの関連は, 中枢神経系の興奮性・抑制性ニューロンで発現する遺伝子に集中しており, 統合失調症が主に神経機能の障害であるという仮説を支持する^{25,29)}. さらに, ファインマッピングなどの解析により, 120 の遺伝子が優先順位付けされ, これらはシナプスの組織化, 分化, 伝達といった基本的な神経機能に関連していた²⁹⁾.

これらに基づくポリジェニックリスクスコア (多数の遺伝子変異の効果を合算したリスク指標) は, リスク評価として Stage 3 まで進展している. 注目すべき点として, GWAS で優先順位付けされた遺伝子は, 統合失調症や神経発達症において稀な機能喪失型変異が関与する遺伝子と重複していた. 例えば, グルタミン酸受容体サブユニットは, コモンバリエントとレアバリエントの両方から支持されており, 病態への関与が強く示唆される²⁹⁾. しかし, 一方で, 個人レベルの予測能は限定的であり¹⁾, また, 「リスク状態」を知ること自体の臨床的な意義もまだ十分に議論されているとは言い難い²⁾.

薬理遺伝学は, 臨床応用に近づいている領域の 1 つである. CYP 多型による薬物代謝予測は, 抗精神病薬による副作用 (高プロラクチン血症や無顆粒球症) のリスクの評価 (安全性) や, 至適用量の設定 (治療反応性) に有用である可能性が示されている²²⁾. しかし, 多くの研究が欧米を中心に行われているため人種の違いに留意が必要であり, 臨床応用に向けての課題となる費用対効果もまだ研究が進行中である²²⁾.

2. 脳画像指標

脳画像技術は, 精神疾患のバイオマーカー開発において中心的な役割を果たしている²¹⁾. 統合失調症の構造 MRI では, 脳室拡大が Class II と評価され⁵⁾, Abi-Dargham らも関連指標を Stage 3 (外部検証) に分類している¹⁾. ENIGMA²⁸⁾や COCORO¹⁸⁾といった大規模共同研究は, 集団レベルの差としての再現性向上に大きく貢献してきた. しかし, Fuentes-Claramonte らの報告では, 同時に, 脳室拡大について研究間で結果のばらつきが大きい (異質性が高い) ことも指摘されている. これは, エビデンスの堅牢さ (Class II) と開発段階 (Stage 3) が分類上は両立しているように見えても, その実態 (高い異質性) は, Fuent-

es-Claramonte らが指摘するように, 測定方法や対象集団が統一されていないなど, 標準化のレベルが臨床応用にまだまだ不十分である可能性が示唆される⁵⁾. さらに Abi-Dargham らも, 集団レベルでの効果量は堅牢であっても, 他疾患との分布の重複が大きく, 構造 MRI 単独では個人レベルでの診断能は限定的である可能性を指摘しており¹⁾, 先に述べた「乖離」の一側面を示している.

機能的 MRI の指標である線条体 (報酬や学習にかかわる脳部位) の機能指標は, 特に治療反応性予測マーカーとして期待されており, 一部では外部検証 (Stage 3) も進展していると報告されている¹⁾. しかし, 個々の研究が小規模なものが多く, 大規模な統合解析 (メタ解析) の蓄積がまだ十分ではない. これは, 開発の Stage 自体は進展しつつあっても (Stage 3), Class 分類で要求される統計的エビデンスの集積には至っていないという, 「乖離」の別側面を示している.

3. 神経生理学的指標

ミスマッチ陰性電位 (MMN, 音の変化に対して脳が自動的に示す反応) は, NMDA 受容体機能との関連も示唆され²⁶⁾, 臨床的ハイリスク (精神病発症の危険が高いと考えられる状態) 群における精神病発症予測 (リスク評価) や, 認知機能改善療法などの治療反応性予測への応用も期待されている¹⁾. 診断/特性マーカーとしては Class II のエビデンスを有している⁵⁾. しかし, 脳室拡大よりも研究によって結果のばらつきが大きい. この原因は, パラダイムや解析手法の多様性といった標準化の課題が関与している可能性が考えられる^{5,26)}. P300 潜時 (刺激に対する脳反応の“遅れ”の指標) も Class II のエビデンスを有するが, MMN と同様に研究間のばらつきが大きいことが指摘されており, 課題は共通している⁵⁾.

眼球運動もまた, 長くにわたり研究されてきた神経生理学的指標である. 統合失調症においては, 滑動性追跡眼球運動の障害, アンチサッカード課題における抑制エラーの増加, そして自由視課題におけるスキャンパス長の短縮といった探索的眼球運動の異常が, 再現性の高い所見として知られている¹⁶⁾. 歴史的には, 探索的眼球運動の指標である反応的探索スコア (探索の仕方を数値化した指標) が, 世界保健機関の多施設共同研究で文化差を超えた安定した診断/特性マーカー候補として注目されたこともある¹²⁾. 近年の重要な進展として, 機械学習を用いたデータ駆動型アプローチによる気分障害との鑑別²⁴⁾や, リスク評価マー

カーとして臨床的ハイリスク状態からの発症予測³³⁾など、新たな検証が進んでいる。また、タブレット端末を用いた簡易計測技術の開発なども行われている¹⁷⁾。眼球運動研究の課題は、他の指標と同様に標準化の不足に加え、1,000人規模の大規模なメタ解析データの蓄積がまだ待たれる点などが考えられる。そのため、本稿で参照した論文では、主要なバイオマーカー候補として詳細には取り上げられていない^{1,5)}。

4. 血液・生化学的指標

末梢バイオマーカーはアクセスが容易だが、非特異性や交絡因子の影響が大きい。アンブレラレビューでは、組織トランスグルタミナーゼ自己抗体が、血液指標の中では比較的高いエビデンスとして分類された⁵⁾。しかし、その根拠となる研究数は限られており、別の集団でも同様に確認されたといえる段階（Stage 3 外部検証）にはまだ至っていない。この点は、Class 上は有望にみえても Stage の観点では臨床応用に距離がある、という乖離の1例である。他にも Class III レベルの候補（葉酸、脳由来神経栄養因子など）も同定されたが、いずれも異質性は高い⁵⁾。

5. デジタル・行動指標

Fuentes-Claramonte や Abi-Dargham の総説には含まれないものの、近年発展している分野として、デジタルフェノタイピングも挙げられる。自然言語処理（natural language processing：NLP、会話や文章の特徴をコンピュータで解析する方法）および音声解析は、特に注目されている領域である。スコーピングレビューによれば、NLP は診断分類、リスク予測、症状の重症度評価など多岐にわたる目的に応用されている。意味的一貫性の分析により、高い精度での統合失調症の診断分類やリスク予測が報告されている³⁾。さらに、これらの指標は再発予測においても有望視されている。再発予防には数週間単位での正確な予測が必要となるが、思考障害を反映する言語の乱れは、再発の2～4週間前に増加することが示唆されており、客観性と構成概念妥当性を併せもつ指標として、適時の介入の可能性を開く³²⁾。しかし、NLP を用いたツールの課題として解析手法の標準化などが挙げられる^{3,32)}。

Ⅲ. 臨床応用に向けての課題

以上のように多くの候補がありながらも臨床応用に進め

ない背景には、いくつかの課題が存在する。

1. 科学的妥当性の障壁

疾患内の異質性は、バイオマーカー開発における最大の障壁である。統合失調症は多様な病態生理をもつ症候群であり、Fuentes-Claramonte らが報告した、各バイオマーカーにおける高い異質性は、前述の方法論的異質性（標準化の不足など）だけでなく、疾患そのものの生物学的多様性を反映していると考えられる。これは、単一の指標ではこの多様性を捉えきれないことを示唆している⁵⁾。異質な症候群に対して単一の診断バイオマーカーを追求することは非現実的であり、むしろ特定の病態生理や薬理学的機序を捉えるバイオマーカーの開発に注力すべきという意見もある³⁰⁾。

1つの方法として、従来の症候学的分類とは異なる、生物学的根拠に基づくサブタイプ（バイオタイプ）の同定、すなわち生物学的層別化の必要性が強調されている^{7,21)}。近年、大規模データを用いたデータ駆動型アプローチにより、この層別化が試みられている。例えば、Okada, N. らは、日本の多施設共同研究（COCORO）において、5,604人（健常者および統合失調症、双極症、大うつ病、自閉スペクトラム症患者を含む）の皮質下体積データを用いてデータ駆動型クラスタリング解析を行った。その結果、従来の診断カテゴリーとは異なる4つの「脳バイオタイプ」が同定され、それぞれ重度から正常範囲までの認知・社会機能と関連していた¹⁸⁾。

さらに、このバイオタイプの1つである「脳室拡大と認知機能障害（enlarged ventricles and cognitive impairment：EVCI）」に関する症例報告では、このサブグループが若年発症、治療抵抗性（一部はクロザピン反応性）、脳波異常、そして稀な病原性コピー数多型（例：22q11.2 欠失）といった特徴をもつことが示された³¹⁾。これらの知見は、生物学的に定義されたサブグループが、特定の臨床像や治療反応性と関連する可能性を示唆している。これは、現行の診断カテゴリーのなかで生物学的に再分類し、治療反応性を規定しようとするバイオタイプ研究のアプローチ⁷⁾を支持するものである。

疾患間特異性の欠如も大きな問題である。関連遺伝子の多くが他の精神・神経発達障害とオーバーラップしている^{25,27)}。これは、同一の遺伝子変異が多様な神経精神症状を引き起こしうる多面的発現が背景にあるためである³⁴⁾。

2. 臨床応用の障壁

研究場面（高コスト、専門的解析が必要）と臨床場面（簡便さ、スケーラビリティが要求される）の乖離も大きい。例えば、MRIは有用性が高いが、コストや施設要件が障壁となり、大規模な臨床試験や実臨床への実装は容易ではない³⁰⁾。この障壁を乗り越えるためには、研究用ツールを臨床現場で利用可能な形へ最適化（ダウンサイジング）する取り組みが不可欠である。

われわれの研究グループでは、認知機能検査と眼球運動検査で得られた知見¹⁹⁾をもとに、両方の検査を実施できるタブレット端末のアプリを開発し、同等の判別精度を得ることができた¹⁷⁾。従来は高価な専用機器と専門技術者を必要とした検査を、汎用性の高いタブレット端末で代替することにより、コストを大幅に削減し、多機関での標準化されたデータ収集を可能にした。

3. 臨床的有用性のもう1つの側面

バイオマーカーのアウトカム改善における臨床的有用性を実証するためには、明確な使用状況において、既存の臨床情報と比較して付加価値があることを示す必要がある。しかし、臨床的有用性にはそれだけではなく、「その指標が患者との対話の中でどう解釈され、活用されるか」という、より実践的な側面もある。現状、確率的・統計的なエビデンスは診断確定を意味するわけではない。重要なのは、客観的指標を個々の患者の臨床像と統合し、その結果が患者自身にとってどのような「個人的意味性」をもつのかを理解し、治療的対話に活かすプロセスである。客観的指標の開発は重要だが、それが患者の経験やニーズから乖離しないよう、両者の共同創造が必須である^{10,15)}。

IV. 今後の展望

1. 科学的妥当性を高める戦略

疾患の異質性を克服し、再現性を高めるためには、大規模・多施設・多疾患コホートにおける「マルチモーダル・メガ解析」の推進が不可欠である。国際・国内共同研究コンソーシアムは、標準化されたプロトコルを用いて、再現性の高い知見を生み出すうえできわめて大きな役割を果たしてきた^{18,28,29)}。データ駆動型アプローチにより、診断カテゴリーにとらわれないバイオタイプ研究や層別化が進むことが期待される。

特に、複数のモダリティ（ゲノム、画像、臨床情報など）

を統合するアルゴリズムは有望である。PRONIA コンソーシアムによる研究は、このアプローチの1例である¹³⁾。この研究では、臨床的ハイリスクの被験者らを対象に、臨床・神経認知データ、構造MRI、ポリジェニックリスクコア、そして臨床家の予測を統合する機械学習モデルが検討された。彼らが開発した逐次的な「予後ワークフロー」は、個々の患者の状態に応じて必要な検査を段階的に統合することで、診断の負担を最小限に抑えつつ、精神病移行予測において高い精度（バランス精度 85.9%）を達成した。これは、臨床家の予測（バランス精度 73.2%）を大きく上回るものであり、アルゴリズムと人間の知能を統合するアプローチの有用性を示唆している¹³⁾。データが質・量ともに拡大し、解析技術が高度化・専門分化し続ける現代において、分野横断的なチームサイエンスを推進していくことが不可欠となっていく^{10,11)}。

2. 個人的意味性を高める戦略

患者にとって意味のある研究を推進するためには、研究計画段階からの当事者市民参画（patient and public involvement：PPI）による「研究の共同創造（co-production）」が不可欠である。トランスレーショナルリサーチにおいて、当事者（経験専門家）を研究チームの対等なパートナーとして迎え入れることは、研究の優先順位設定、倫理的配慮、アウトカム指標の開発、そして研究成果の社会実装において多大な利益をもたらす¹⁴⁾。例えば、アウトカム指標の共同開発に関するシステマティックレビューでは、当事者との協働が、患者にとって真に重要な側面を捉える指標の開発につながることが示されているが、方法論的な課題も残されている¹⁵⁾。

PPIの実践においては、多様な経験的知識を尊重する姿勢が重要である。研究者と当事者の間、あるいは当事者間においても、経験的知識に基づく意見の相違が生じうる。こうした相違を安易な合意形成によって抑圧するのではなく、むしろ多様な視点を包含し、対立する経験知のなかにこそイノベーションの源泉がある²³⁾。研究者は、当事者を研究のパートナーとして率直に課題を共有し、語りに耳を傾ける姿勢が求められる^{10,20)}。

おわりに

現状、臨床利用可能な決定的な統合失調症の客観的な補助診断法となりうるバイオマーカーはまだ存在しない。大

規模共同研究により、研究レベルでの再現性の高い知見は蓄積されつつあるが、それらを臨床レベルで標準化し、疾患の異質性を克服することが依然として大きな課題である。今後は、データ駆動型の診断横断的なバイオタイピングや、特定の有望な候補のさらなる進展が期待される。科学的妥当性と患者にとっての有用性を両立させ、当事者との協働のもと、臨床判断と共同意思決定を支えるツールとしての開発が望まれる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞

本総説の執筆にあたり、文献検索、誤字脱字の校正、文章の表現改善を目的として生成 AI (Google, Gemini 2.5 Pro) を補助的に使用した。本論文の構成、内容の解釈・議論・結論形成には生成 AI を用いておらず、最終的な内容および責任は著者が負う。

文献

- 1) Abi-Dargham, A., Moeller, S. J., Ali, F., et al. : Candidate biomarkers in psychiatric disorders : state of the field. *World Psychiatry*, 22 (2) ; 236-262, 2023
- 2) Chapman, C. R. : Ethical, legal, and social implications of genetic risk prediction for multifactorial disease : a narrative review identifying concerns about interpretation and use of polygenic scores. *J Community Genet*, 14 (5) ; 441-452, 2023
- 3) Deneault, A., Dumais, A., Désilets, M., et al. : Natural language processing and schizophrenia : a scoping review of uses and challenges. *J Pers Med*, 14 (7) ; 744, 2024
- 4) FDA-NIH Biomarker Working Group : Contents of a Biomarker Description. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Food and Drug Administration, 2020
- 5) Fuentes-Claramonte, P., Estradé, A., Solanes, A., et al. : Biomarkers for psychosis : are we there yet? Umbrella review of 1478 biomarkers. *Schizophr Bull Open*, 5 (1) ; sgae018, 2024
- 6) 橋本亮太, 松本純弥, 長谷川尚美ほか : 精神疾患のバイオマーカーを考察する. *精神医学*, 62 (6) ; 875-882, 2020
- 7) 橋本亮太, 松本純弥, 長谷川尚美ほか : 統合失調症のバイオタイプ研究. *日本生物学的精神医学会誌*, 33 (4) ; 194-200, 2022
- 8) Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., et al. : Research domain criteria (RDoC) : toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, 167 (7) ; 748-751, 2010
- 9) Kapur, S., Phillips, A. G., Insel, T. R. : Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*, 17 (12) ; 1174-1179, 2012
- 10) 笠井清登 : 脳-精神-社会の関係について生物学的精神医学者に求められる 10 の基本視点. *日本生物学的精神医学会誌*, 36 (3) ; 93, 2025
- 11) 小池進介 : 大規模、疾患横断脳 MRI 研究を起点とした多階層データ解析. *日本生物学的精神医学会誌*, 35 (2) ; 61-67, 2024
- 12) Kojima, T., Matsushima, E., Ohta, K., et al. : Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia : a WHO multi-center study. *World Health Organization. Schizophr Res*, 52 (3) ; 203-213, 2001
- 13) Koutsouleris, N., Dwyer, D. B., Degenhardt, F., et al. : Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression. *JAMA Psychiatry*, 78 (2) ; 195-209, 2021
- 14) Meyer-Lindenberg, A., Lipinski, S. : Involving lived experience experts in translational research. *Nat Rev Psychol*, 4 (3) ; 149-150, 2025
- 15) Molloy, N., Kilcoyne, I., Belcher, H., et al. : Exploring the involvement of people with lived experience of mental disorders in co-developing outcome measures : a systematic review. *Lancet Psychiatry*, 12 (2) ; 140-152, 2025
- 16) Morita, K., Miura, K., Kasai, K., et al. : Eye movement characteristics in schizophrenia : a recent update with clinical implications. *Neuropsychopharmacol Rep*, 40 (1) ; 2-9, 2020
- 17) Morita, K., Miura, K., Toyomaki, A., et al. : Tablet-based cognitive and eye movement measures as accessible tools for schizophrenia assessment : multisite usability study. *JMIR Ment Health*, 11 ; e56668, 2024
- 18) Okada, N., Fukunaga, M., Miura, K., et al. : Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders : a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. *Mol Psychiatry*, 28 (12) ; 5206-5216, 2023
- 19) Okazaki, K., Miura, K., Matsumoto, J., et al. : Discrimination in the clinical diagnosis between patients with schizophrenia and healthy controls using eye movement and cognitive functions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 77 (7) ; 393-400, 2023
- 20) 岡崎祐士 : 研究について専門家が考えていること. *日本生物学的精神医学会誌*, 27 (3) ; 135-137, 2016
- 21) Preller, K. H., Scholpp, J., Wunder, A., et al. : Neuroimaging biomarkers for drug discovery and development in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 96 (8) ; 666-673, 2024
- 22) Saadullah Khani, N., Hudson, G., Mills, G., et al. : A systematic review of pharmacogenetic testing to guide antipsychotic treatment. *Nat Ment Health*, 2 (5) ; 616-626, 2024
- 23) Speyer, H., Ustrup, M. : Embracing dissensus in lived experience research : the power of conflicting experiential knowledge. *Lancet Psychiatry*, 12 (4) ; 310-316, 2025
- 24) St Clair, D., MacLennan, G., Beedie, S. A., et al. : Eye movement patterns can distinguish schizophrenia from the major affective disorders and healthy control subjects. *Schizophr Bull Open*, 3 (1) ; sgac032, 2022
- 25) Sullivan, P. F., Yao, S., Hjerling-Leffler, J. : Schizophrenia genomics : genetic complexity and functional insights. *Nat Rev Neurosci*, 25 (9) ; 611-624, 2024
- 26) Tada, M., Yagishita, S., Uka, T., et al. : From the laboratory to the real-world : the role of mismatch negativity in psychosis. *Clin EEG Neurosci*, 56 (1) ; 60-71, 2025
- 27) Tandon, R., Nasrallah, H., Akbarian, S., et al. : The schizophrenia syndrome, circa 2024 : what we know and how that informs its nature. *Schizophr Res*, 264 ; 1-28, 2024
- 28) Thompson, P. M., Jahanshad, N., Ching, C. R. K., et al. : ENIG-

- MA and global neuroscience : a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry*, 10 (1) ; 100, 2020
- 29) Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., et al. : Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 (7906) ; 502-508, 2022
- 30) Umbricht, D., Kas, M. J. H., Dawson, G. R. : The role of biomarkers in clinical development of drugs for neuropsychiatric disorders : a pragmatic guide. *Eur Neuropsychopharmacol*, 88 ; 66-77, 2024
- 31) Yasuda, Y., Ito, S., Matsumoto, J., et al. : Clinical characteristics of patients with enlarged ventricles and cognitive impairment (EVCI) : case series. *Neuropsychopharmacol Rep*, 45 (3) ; e70029, 2025
- 32) Zaher, F., Diallo, M., Achim, A. M., et al. : Speech markers to predict and prevent recurrent episodes of psychosis : a narrative overview and emerging opportunities. *Schizophr Res*, 266 ; 205-215, 2024
- 33) Zhang, D., Xu, L., Liu, X., et al. : Eye movement characteristics for predicting a transition to psychosis : longitudinal changes and implications. *Schizophr Bull*, 51 (2) ; 422-431, 2025
- 34) Zhu, X., Need, A. C., Petrovski, S., et al. : One gene, many neuropsychiatric disorders : lessons from Mendelian diseases. *Nat Neurosci*, 17 (6) ; 773-781, 2014
-

Development of Diagnostic Aids for Schizophrenia :

Current Status and Challenges

Kentaro MORITA

Department of Rehabilitation, The University of Tokyo Hospital

The diagnosis of schizophrenia remains based on symptomatology, but the biological heterogeneity of the disorder impedes the elucidation of its underlying pathophysiology. Although the development of objective diagnostic aids is anticipated, none have been established for clinical application, and recent comprehensive reviews confirm a lack of candidates with sufficient evidence. This article provides an overview of the latest trends in major biomarker candidates—spanning neurophysiology, neuroimaging, genomics, and digital indicators—and discusses the challenges and prospects for their clinical implementation.

Currently, as candidates for objective diagnostic aids, mismatch negativity and ventricular enlargement possess relatively strong evidence. However, their diagnostic performance is still insufficient, and high heterogeneity across studies is a common challenge. Key hurdles for clinical application include the disease's inherent heterogeneity, the obscurity of its pathophysiology, and the discrepancy between the accumulation of statistical evidence and practical application in real-world clinical settings. Overcoming these will require data-driven biological stratification using large-scale data, a process known as “biotyping.” Future development must aim for tools that support clinical decision-making by reconciling scientific validity with personal relevance for patients. This will be achieved by promoting multi-modal mega-analyses and fostering the co-production of research through patient and public involvement.

Author's abstract

Keywords schizophrenia, auxiliary diagnostic methods, biomarker, biological stratification, patient and public involvement (PPI)