

ヨーロッパPMCファンドグループ

著者原稿

ランセット著者原稿。PMC 2014年8月11日発行。

最終編集版は以下のように公開されます:

ランセット2014年5月10日; 383(929): 1677-1687. doi:10.1016/S0140-6736(13)62036-X.

統合失調症：統合社会発達認知モデルオリバー・D・ハウズ、BM BCh, MA, MRCPsych, PhD, DM¹そしてロビン・M・マレー、FRS, FRCPsych**抽象的な**

統合失調症は依然として大きな負担である1ドーパミン (DA) 仮説と神経発達仮説は、それぞれこの障害の発症メカニズムと起源を説明しようと試みている。2-4最近、認知モデルという代替モデルが人気を集めている。5しかし、最初の2つの理論は十分に統合されておらず、認知モデルの最も影響力のある反復ではDA、神経発達、あるいは脳についてはまったく言及されていない。5ここでは、変異遺伝子、脳への早期の危険、幼少期の逆境に起因する発達の変化がDAシステムを敏感にし、過剰なシナプス前DA合成およびDA放出をもたらすことを示しています。社会的逆境は、個人が経験を解釈するために使用する認知スキーマを偏執的な解釈に偏らせます。その後のストレスによりDA放出の調節不全が生じ、刺激の重要性の誤った帰属を引き起こし、偏った認知プロセスによってそれが誤って解釈されます。その結果生じる偏執症と幻覚が今度はさらなるストレスを引き起こし、最終的には繰り返されるDA調節不全が精神病的信念を固定化します。最後に、このモデルが統合失調症を理解し治療する上でどのような意味を持つかについて考察します。

統合失調症：もはや謎ではなく、単なるパズル

統合失調症は人口の約1%に影響を与えており、世界における健康上の負担の上位10の原因の1つです。1臨床症状は、精神病（陽性）症状と陰性症状、および認知障害を特徴とする（詳細はボックス1を参照）。統合失調症を発症した人は、小児期に軽微な認知障害、社会障害、運動障害を呈する傾向がある。その後、思春期/成人初期に不安、気分の落ち込み、社会からの引きこもりが続き、精神病の前駆症状が現れて最初の精神病エピソードの発症につながる（図1）。統合失調症は、陽性症状と陰性症状が持続的に残存し、その間に陽性症状の急性増悪がみられるという変動的な経過をたどることが多い。主な薬物治療である抗精神病薬は、精神病の治療と再発リスクの軽減に有効であるが、精神病の他の側面を治療することはほとんどできず、厄介な副作用がある。6代替薬の開発はほとんど進んでおらず、残念ながら、現在の抗精神病薬はすべて、1950年代に発見された薬と基本的に同じメカニズムを使用しています。7これは、この疾患の病因を理解することの重要性を浮き彫りにしています。幸いなことに、統合失調症の理解は、以前のデータのない、偏見のある理論から進歩しました。

¹連絡先著者: MRC Clinical Sciences Centre (Imperial College) および King's College London, Box 67, Institute of Psychiatry, Camberwell, London, SE5 8AF, UK.

著者らは、その他の潜在的な利益相反は報告していない。

悪い子育てが障害を引き起こした（「統合失調症を引き起こす母親」8）。ドーパミンおよび神経発達の変化、思考および経験の評価における偏りが、この障害の根底にあることが明らかになっています。ここでは、最近の進歩が、統合失調症の発症と経過を最終的に理解するのにどのように役立つかをレビューします。

統合失調症におけるドーパミン機能障害（ボックス2）

DA仮説は、抗精神病薬がDA D2/3受容体を阻害することで作用し、アンフェタミンなどのDAシステムを活性化する薬物が精神病症状を引き起こす可能性があるという発見に基づいて構築されました。7、9-11しかし、統合失調症におけるDAシステムの50以上の分子イメージング研究のメタ分析により、D2/3受容体の可用性の変化は一貫性がなく、せいぜい小さいことが示されています。12輸送業者の可用性に違いはないが12、13対照的に、メタ分析では、統合失調症におけるDA合成能力の上昇、DA放出の増加、そして実際にシナプスDAベースラインレベルの上昇を示す強力な証拠が見つかり、その効果サイズはすべて大きい（コーエンの $d > 0.8$ ）12つまり、分子イメージングは、この疾患におけるDA機能不全の主な原因としてシナプス前調節不全を特定している。7、12、14。

統合失調症におけるドーパミン機能不全の特異性と精神病との関連性

シナプス前DA異常は、単に精神疾患の非特異的な兆候ではない - DA合成能力とDA放出は、他の一般的な精神疾患を持つ人々では上昇していない。15- 統合失調症の診断テストとしての可能性も秘めている16しかし、側頭葉てんかんに関連する精神病患者ではDA合成能力が上昇していることが報告されている。17さらに、精神病様症状（および統合失調症を発症するリスクの増加）を有する統合失調型人格障害の患者は、18）は、対照群と比較してアンフェタミン誘発DA放出の増加を示している。19、DA合成能力の向上20。

統合失調症の発症には、しばしば前駆期の無症状精神病症状が先行する。これらの「リスクのある」特徴を示す人は、平均してDA合成能力が高まっている。21、22しかし、もちろん、すべての「リスクのある」人が本当に前駆症状であるわけではない。ドーパミン合成能力の上昇は、明らかな精神病を発症する人に特有のものである。20さらに、DA合成能力が高いほど、潜在的な症状の重症度が高くなりますが、これも臨床精神病を発症する人のみに当てはまります。精神病を発症しない人の場合、DA合成能力と症状の間には関係がありません。20後者のグループの多くは、潜在性精神病症状を経験し続けています。この点では、彼らは精神病を発症したりDAの上昇を示したりすることなく、何年も潜在性精神病症状を経験している一般の人々と似ています。23、24潜在性精神病症状が見られるもう一つのグループは統合失調症患者の親族であるが、ここでの調査結果は矛盾している。25、26。

DA D2/3受容体に選択的な放射性トレーサーを用いて、統合失調症患者におけるアンフェタミン投与後のDA放出を指標とした研究では、放出量が多いほど、

精神病症状の誘発が増加する²⁷逆もまた成り立ち、DA合成阻害後のDAレベルの減少が大きいほど、精神病症状の減少が大きい。²⁸急性精神病患者では、安定した寛解した患者よりもDA放出量が多い。²⁷さらに、患者を前駆期にスキャンし、その後急性精神病を発症した後に再度スキャンした縦断的研究では、前駆期から最初の精神病エピソードまでの進行中にDA合成能力が増加することが判明した。²⁹

これらの結果は、DA機能障害の程度が大きくなると、精神病症状がより重くなることと関連していることを示しており、DA機能障害は動的であり、障害の悪化とともに増大することを示唆しています。しかし、DA機能障害は急性精神病で最も顕著に現れるものの、統合失調症自体に限定されるものではなく、他の精神病性障害(ボックス2)の患者や、臨床的ではない精神病症状の患者にも見られます。

神経発達仮説(ボックス3)

神経発達仮説が最初に提唱されたとき、それは3つの主要な証拠に基づいていた。3、4まず、一方では出生前および周産期の危険と、他方では後に統合失調症との関連性があった。第二に、統合失調症を発症する運命にある子供には、神経運動、軽微な身体、その他の発達上の逸脱を示すマーカーが過剰に存在していた。第三に、画像診断研究により、統合失調症の発症時に脳の構造的欠陥が存在していたことが示されたが、死後の研究では神経変性の証拠は示されなかった。

それ以来、これらの関連性を裏付ける証拠がさらに蓄積されてきました。低出生体重、帝王切開、低酸素症、その他の周産期の危険などの産科合併症は、統合失調症のリスク増加と関連しており、出生前の感染症への曝露も同様です。³⁰⁻³²統合失調症を発症した子供は、神経発達障害のマーカーが過剰に現れるだけでなく、³³、神経学的、認知的、社会的問題も含まれており、いずれも少なくとも中程度の効果サイズ(オッズ比2以上)がある。^{34、35}精神病の発症時に脳の構造的変化が起こるという証拠は蓄積され続けている。^{36、37}統合失調症の発症前にも存在しているという証拠もある。^{38、39}

ワインバーガーはもともと背外側前頭前野の役割を強調した。⁴この皮質病変は神経発達の初期から存在すると想定されていたが、その影響は**臨床的に**正常な思春期の成熟変化が組み合わさって皮質下の脱抑制を招いた結果として明らかである^{3、4}統合失調症に見られる認知障害と陰性症状は皮質の欠陥によって説明されるが、青年期に始まる皮質下の脱抑制は陽性症状の出現を引き起こした。ドーパミン機能不全は皮質下機能亢進の兆候とみなされ、一次皮質病変と正常な成熟過程との相互作用に続発すると考えられた。^{3、4}しかし、以下で説明するように、神経発達障害とドーパミン機能障害との関連性の性質を再定義するいくつかの新たな証拠が浮上しています。

発達障害がドーパミン系に与える影響

げっ歯類の早期発達障害は、統合失調症に見られる変化を反映する。したがって、炎症性刺激にさらされた動物は子宮内成人期には線条体中のDAとその代謝産物のレベルが上昇し、DA合成酵素のレベルも上昇する。40また、アンフェタミンに対する行動反応の増加も示している。41、DA放出の増加を示すもう一つの指標。周産期低酸素モデルでは脳のDA合成能力が高まり、DAレベルが上昇する。42、43帝王切開もDAレベルの上昇と関連している。44、強化されたDAリリース45ストレスに対するDA合成能力の向上42他の研究では腹側海馬をターゲットにしている46新生児低酸素症は、健康な人間と統合失調症の両方において海馬の損傷と頻繁に関連していることから、47これらの研究では、線条体のDAレベルとDA放出の増加も示されている。46アンフェタミンに対する行動反応の増加48、そしてストレスに対するDA反応がより強くなる49。

発達障害の影響は、異母兄弟の育児にもかかわらず明らかであり、母親が子を虐待したせいではないことを示している。子宮内曝露または出産後の影響42、44重要な要素は、これらのドーパミンの変化が成人期まで持続することである。40実際、いくつかのモデルでは、ドーパミン機能の変化は発達の後半になって初めて明らかになる。46。

社会的リスク要因

近年、社会要因が統合失調症に及ぼす影響についての証拠が確立されてきました。したがって、移民であることは相対リスク2.9と関連しており、移民が少数派であると容易に識別できる地域に住んでいる場合は4を超えるリスクがあります。50同様に、都市で育った場合もリスクが増加する（統合オッズ比1.9）51親の死や虐待などの幼少期の逆境も統合失調症のリスク増加と関連しており、オッズ比は2.8である。52幼少期の逆境や、差別にさらされた少数派グループの一員であることが個人のストレス反応に長期的な影響を及ぼすことは容易に理解できますが、都会生活の影響はそれほど明白ではありません。しかし、健康なボランティアを対象とした最近の研究では、都市生活はストレス課題に対する脳の反応を高めることに関連していることがわかりました。これは、都市生活がストレスに対する脳の反応を変える可能性があることを示唆しています（証明はされていませんが）。53これらの発見により、当初の神経発達仮説は社会的ストレス要因を含むように拡張されました。54-56さらに、新しいリアルタイムサンプリング技術により、統合失調症患者は対照群よりも日常生活の煩わしさに対して敏感であり、軽度のストレスでさえ精神病症状の増加につながることを実証されている。57同様に、コルチゾール値が高いと、統合失調症のリスクがある人が精神病を発症する可能性が高くなることが分かっている。58ただし、これまでの研究のサンプルサイズが比較的小さいことを考慮すると、これは暫定的なものとみなすべきです。

社会的ストレス要因が線条体ドーパミンに与える影響

社会的孤立は、社会的な動物にとって慢性的なストレス要因としてよく知られています。孤立飼育は、成体動物の線条体シナプスDAレベルの増加につながり、その後の環境や薬物（コカインや

アンフェタミン、成人の場合⁵⁹興味深いことに、社会階層における位置は、孤立した動物が社会集団に戻された後のDAシステムの回復に影響を与える。優位なサルは線条体のDA変化の逆転を示すが、従属的なサルはそうではない。⁶⁰急性ストレス因子は、げっ歯類モデルにおいて線条体におけるドーパミン伝達を活性化し、DAの放出とDA合成の増加をもたらすことも判明している。^{61、62}これらの研究の多くは、尻尾をつねったり電気ショックを与えたりといった、患者が経験するのとあまり類似していない物理的なストレス要因を用いているが、DA放出の増加は社会的ストレス要因に対しても見られる。^{63、64}例えば、ケージのパートナーを何度も切り替えることによって生じる社会的不安定性や、動物が攻撃的な動物との交流を失う社会的敗北は、アンフェタミンに対する感受性の上昇、線条体のDA放出の増加、DAニューロンの発火の増加と関連している。⁶⁵

ストレスはヒトの線条体DA放出も増加させる^{66、67}ただし、すべての研究でそうではない。⁶⁸この不一致はストレス要因の重症度を反映している可能性がある。動物実験では、軽度のストレス要因が必ずしも線条体のDAレベルを上昇させるわけではないことが示されている。さらに、DA放出量の増加は、挑戦に対するコルチゾール反応の増加と関連している。⁶⁶明らかな理由から、子供を隔離してこれがDAシステムに永続的な影響を与えるかどうかを判断することはできませんが、子供の頃に母親のケアが少ないと報告した健康な成人は、社会的ストレス要因に対するDAの放出が増加しています。⁶⁹この同じ心理社会的ストレステストは、統合失調症患者や精神病の極めて高いリスクのある個人にも使用されている。⁷⁰両グループとも、対照群よりも社会的ストレスに対するDA放出量が多く、統合失調症患者とそのリスクのある人は、心理社会的ストレスに対するドーパミン反応が増強されているという証拠を示した。

ドーパミン系の感受性と感作

神経発達障害がさまざまな神経伝達物質系に与える影響が比較されている。帝王切開と軽度の低酸素症はどちらもドーパミン系に影響を与えるが、セロトニン系には影響を与えない。⁴²; 実際、帝王切開はDAレベルを上昇させる一方で、少なくとも雄ラットではノルエピネフリンレベルを低下させる。⁴⁴さらに、デキサメタゾンへの曝露は子宮内出生前ストレスモデルでは、脳内のセロトニンとDAレベルの両方が上昇するが、その効果はDAシステムでより顕著である。⁷¹同様に、隔離飼育はDA放出の増加と関連しているが、その後の課題に対するセロトニン放出の減少と関連している。⁷²

もう一つの要因は感作です。これは、繰り返し刺激を受けた後の反応が著しく増幅し、時間が経っても持続する現象です。DAシステムは、多くの薬物やストレス因子に対して感作を示します。^{73、74}さらに、ある刺激に以前さらされると、その後の別の刺激に対するドーパミン反応が上昇する。これは交差感作である。⁷⁵⁻⁷⁷したがって、子宮内で炎症性刺激にさらされた動物は、対照動物よりもアンフェタミンの反復投与に対してより大きな感受性を示す。⁴¹同様に、一時的な周産期無酸素症を経験した成体ラットは、線条体におけるドーパミン放出に対するその後のストレスの影響に対する感受性が高まり、アンフェタミン誘発運動活動が増加する。⁴⁵交差感作は、以前に社会的隔離を受けた成体ラットでも確認されている。⁷⁸、そして人間にも発見されている⁷⁹。

全体的に、環境的障害は多くの神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性があるが、DA系はそれらに対して特に敏感であるように思われ、さらに交差感作の能力があるため、障害は付加的、あるいは乗算的な効果を持つ可能性がある。驚くべきことに、健康な対照群におけるDA感作は、統合失調症で見られる認知課題中の線条体および皮質の反応の変化を再現する。80。

遺伝子、神経発達、ドーパミンシステム

これまで遺伝子についてはほとんど触れてこなかったが、変異の大部分が遺伝的であると考えられる疾患としては驚くべき省略である。統合失調症ではドーパミン関連遺伝子も盛んに研究されており、特にドーパミン受容体遺伝子と、DAを分解する重要な酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 遺伝子が注目されているが、その影響は大きくなく、多くの矛盾がある。81これは、先にレビューした画像研究でDA受容体やトランスポーターの可用性にほとんど異常が見られず、代わりにシナプス前DA合成および放出能力に大きな異常が見られたことを考えれば驚くことではありません。残念ながら、シナプス前DAの合成と制御に関する遺伝子に関する研究はそれほど行われていません (82そして<http://www.szgene.org/>しかし、シナプス前DA機能は遺伝率が比較的低く、固有の環境要因からの寄与が大きいことを考えると、ここでも大きな主効果は期待できないだろう。83統合失調症の高い遺伝性には遺伝子と環境の相互作用が含まれることに留意することが重要です。この点を考慮しなかったことが、統合失調症の遺伝学的研究における矛盾の一部に寄与している可能性があります。

当初から、統合失調症における神経発達障害は環境リスクだけでなく遺伝的リスクも反映していると考えられていました。実際、初期の論文のタイトルは「統合失調症の遺伝学は神経発達の遺伝学である」でした。84その後、これは部分的には真実であることが明らかになりました。最も証拠のある疾患の感受性遺伝子の多くは、神経発達プロセスに関与しています (例：ニューレグリン1、DISC1、TCF4、ミール137、ニューログラニン、ニューレキシン1) 85-90最も説得力のあるのは、統合失調症においてコピー数変異 (CNV) の過剰が繰り返し実証されており、同じコピー数変異のいくつかは自閉症、てんかん、学習障害などの他の神経発達障害にも関与していることが示唆されていることです。88、91-94オーウェンその他 (2011年の研究は、これらの障害はすべて早期の環境的危険にもさらされており、それらが一緒になって神経発達の因果関係の連続体を構成することを示唆していると指摘している。95。

前臨床的証拠は、これらの遺伝子のいくつかの機能の変化がDAシステムを混乱させることを示している。例えば、DISC1ノックダウンマウスは、メタンフェタミンに対する行動反応の増加と線条体のDA放出の増加を示した。96ニューレグリン1とジスピンディンの変化もDAシステムに影響を与えることがわかっています。例えば、新生児期のニューレグリン1の投与は、線条体チロシン水酸化酵素のレベルと活性の増加、およびDAレベルの上昇をもたらしました。97一方、ジスピンディン変異マウスはDAアゴニストに対して過活動を示した。98転写因子TCF4もチロシン水酸化酵素転写を活性化することでDAシステムに影響を与える。99最後に、神経発達障害とドーパミン機能障害が精神病的根底にあるという考えをさらに裏付けるものとして、COMTと

発達遺伝子に異常があり、神経発達異常と統合失調症のリスクが約25倍に増加する。91。

シナプス後ドーパミンシグナル伝達

我々はシナプス前DAに焦点を当ててきたが、シナプス後DAシグナル伝達の役割を排除することはできない。実際、統合失調症と物質依存症の両方の患者における最近の研究結果は、シナプス後DAシグナル伝達の潜在的な役割を強調している。100統合失調症におけるこれまでの研究結果とは対照的に、この研究ではアンフェタミンに対するDA放出の減少が見られたが、それでもDA放出は精神病症状の誘発と正の相関関係にあった。101これは、DAに対するシナプス後過敏症が精神病に寄与している可能性があることを示唆している。シナプス後因子の役割を支持するものとして、統合失調症は、AKT1、GSK-3 β 、DARPP-32などのシナプス後DAシグナル伝達に関与するタンパク質の遺伝子変異および発現の変化と関連している。102-104前臨床研究では、これらの経路の変化がDA関連の機能を劇的に変化させることが示されています。たとえば、GSK-3 β 機能を高める遺伝的または薬理学的操作、またはAKT1機能を低下させる遺伝子または薬理学的操作により、アンフェタミンに対する行動反応の増加が見られます。105、106さらに、DARPP-32ノックアウトマウスは、アンフェタミンに対する行動反応の変化とコカインに対する感受性の増加を示す。107、108 DA感作にはシナプス前部の変化だけでなくシナプス後部の変化も関与していることに注意する必要があります。109。

したがって、これらのシナプス後因子の変化は、DAに対するシナプス後反応の病理学的増加につながる可能性があります。これは二重診断患者の精神病の根底にある可能性があります。環境リスク要因との相互作用によるシナプス前DA機能不全の影響を増幅することで、他の患者の精神病にも寄与する可能性があります。このような遺伝子と環境の相互作用の証拠はすでにいくつかあります。たとえば、AKT1のSNPは、シナプス前DA機能を変化させる環境リスク要因の2つ、産科合併症と大麻との相互作用を示し、精神病のリスクを高めることがわかっています。110-112。

認知理論とドーパミン機能障害との関連

DAと発達仮説を組み合わせることで、精神病の生物学に関する知識の多くを説明できる。しかし、患者が患う症状を理解する上ではほとんど役に立たない。過去10年間で、これを試みる認知モデルが登場した。5,113これらは、社会的逆境（児童虐待、人生の邪魔になる出来事など）にさらされると、世界を脅威とみなす認知スキーマを発達させ、否定的な出来事や経験を外部要因（他の人など）に帰属させる傾向があることを示唆している。113このようなモデルでは、ストレスは意識体験の異常を引き起こし、説明を求めるきっかけとなると考えられています。そして、偏った認知スキーマと評価プロセスにより、これらの不可解な体験は外部から引き起こされ、制御できないという誤った判断が下され、このようにして偏執性妄想が発症すると想定されています。

認知モデルは当初はほぼ完全に「脳なし」だったが、現在では生物学的理論に注目し始めている。5,114刺激の顕著性におけるDAシグナル伝達の重要性を強調する研究は、この点において極めて重要であった。DAの調節不全は、刺激の顕著性の異常な割り当てにつながると考えられており、これらの過度に

精神病症状を引き起こす顕著な刺激²、115このように、環境の逆境は、DAシステムの調節不全と偏った認知スキーマの形成の両方に作用します。偏ったスキーマは、次に、過度に顕著な刺激を脅威として解釈することになります。これがどのようにして偏執的な解釈につながるかは簡単にわかります。最終的な結果は、追加のストレスとさらなるDAの調節不全です。習慣形成における線条体とドーパミンの中心的な役割を考えると、偏執的な考えが固定化され、事実上固定化される悪循環になる可能性があります。116。

DA仮説の初期のバージョンでは、DA機能不全が幻覚をどのように説明するのかは明らかではなかった。2しかし、霊長類の最近の研究では、中脳DA活動は外部刺激の顕著性をコード化するだけでなく、刺激の検出に関する主観的な知覚決定の不確実性もコード化していることが示されている。117、118重要なのは、これが実際の刺激検出とは無関係であることだ。117したがって、DAの調節不全は、内部刺激と外部刺激の主観的な識別を損ない、内部刺激を外部から生じたものと誤認する可能性がある。これを裏付けるように、統合失調症患者は、刺激を検知する能力と、自己生成知覚に対する皮質反応の正常な減衰に障害を示す。119-122自己形成知覚の顕著性を弱めることができなければ、その行為主体性の誤認につながり、受動性妄想の原因となる可能性がある。ドーパミンによる顕著性のシグナル伝達は、刺激後に期待されるものと実際に起こることの不一致に関する情報をエンコードすることにより、報酬学習において重要な役割を果たしている。計算モデルにおける予測誤差の精度¹²³報酬学習をこのように阻害することで、DA調節不全は統合失調症の無気力、無関心、その他の陰性症状の原因にもなり得る。これを裏付けるように、げっ歯類におけるドーパミン神経伝達の比較的わずかな増加でも報酬学習を阻害し、報酬のために働く意欲を低下させる（レビューを参照）。¹²⁴。

状態から特性へ：統合社会発達モデル

私たちのモデルは、ドーパミン、神経発達、社会発達の仮説の側面を認知理論と組み合わせたものです。まず、変異遺伝子、脳への危険、幼少期の社会的逆境に起因する発達の逸脱が、DAシステムの発達を妨げ、敏感にします（図2）。同時に、社会的逆境は、個人が経験を解釈するために使用する認知スキーマを、精神病的解釈に偏らせませす。その後のストレスにより、DA放出の調節不全が生じ、異常な重要性の割り当てにつながります。これは、偏った認知スキーマのコンテキストで解釈されると、さらなるストレスにつながります。ストレスによりDA調節不全が増加するという悪循環が形成され、それがさらなるストレスにつながり、さらにDAが放出されて、最終的に精神病的解釈が固定化されます（図3）。前駆症状から最初の精神病エピソードおよびその後のエピソードにかけて、DAの調節不全が進行します。

これは、ドーパミン機能不全の程度が異常なドーパミンシグナル伝達に対する心理的反応に応じて変動するという点で、動的なモデルである。これは、病気の再発と寛解を説明できなかった以前の静的なドーパミン仮説とは対照的である。したがって、急性ストレス要因が弱まるとドーパミン調節不全は減少するが、ほとんどの患者では完全に正常化することはない。これは、a) 患者の約10%が最初のエピソードの後に精神病のエピソードを経験しない理由を説明する。¹²⁵、

b) 精神病発作を経験した人が、何年経っても再発のリスクを抱えている理由、c) 再発における社会的ストレスの役割¹²⁵最後に、報酬学習におけるドーパミンの役割を考慮すると、持続的な DA 機能不全は、急性エピソードの間に多くの患者が経験する陰性症状を説明できる可能性があります。

元々の神経発達仮説の重要な証拠は、統合失調症前の子供には病前の運動および知的異常が明らかであったということである。³⁴当時、ドーパミン機能障害は黒質線条体ではなく中脳辺縁系に起こると考えられていた。しかし、その後の発見により、ドーパミン機能障害には線条体の運動および連合部が含まれることが示唆された。¹²後者の異常は統合失調症の前駆症状のある人の認知機能の低下と関連している。²¹したがって、運動および認知の異常は、それぞれ運動および連合線条体におけるドーパミン機能の変化の影響によって説明できる可能性がある。これを裏付けるように、トランスジェニックマウスモデルは、線条体ドーパミン神経伝達の比較的わずかな増加でさえ、認知機能を損なうことを示している。¹²⁶もちろん、私たちのモデルは他のシステムの発達障害を排除するものではありません。これは認知機能障害に寄与する可能性があり、その後のストレス要因に対するドーパミン系の感受性の高まりの根底にある可能性があります。^{46、127}暫定的ではあるが、これを支持する根拠は、灰白質の容積が小さいほど、ストレスによるDAの末梢マーカーの増加が大きいという発見から得られている。¹²⁸同様に、リスク要因への曝露量が多く、特に発達障害の重症度が高い人は、より顕著なドーパミン調節不全を示すだけでなく、他のシステムの機能不全も示す可能性が高い。これが、リスク要因が多い患者の予後が悪い傾向がある理由を説明しています。¹²⁹、統合失調症患者に見られる認知障害の異質性を説明する。¹³⁰。

このモデルは、統合失調症と自閉症やてんかんなどの神経精神疾患が神経発達の起源を共有しているため、両者のリスク要因と脳の異常の両方が重複していることを説明しています。¹³¹⁻¹³³しかし、この理論は、これらの発達要因とそれに続く社会的ストレス要因がDAシステムに与える影響によって、ドーパミン調節不全が進行し、精神病に至るのか、あるいはドーパミンシステムが進行性に調節不全を起こさない場合は別の診断または無障害となるのかが決まる、と提唱しています。最後に、この理論は主に統合失調症における精神病に関する理論であり、おそらく他の疾患における精神病に関する理論でもあります。したがって、この理論は、たとえば、てんかん、学習障害、自閉症などの神経発達の起源が似ている疾患で精神病の発生率が高いことを説明するでしょう。

強みと限界

神経発達および社会発達のリスク要因と統合失調症、およびこの障害におけるシナプス前DA機能障害との関連を示す証拠は、メタ分析によって裏付けられています（ボックス2および3を参照）。同様に、発達リスク要因とDA機能の変化との関連は、多数の前臨床研究によって裏付けられています。したがって、モデルのこれらの側面を反証するには、相当量の新しい証拠が必要になります。ただし、環境リスク要因とDA機能障害との関連は、特に人間では十分に確立されておらず、DAの変化が動的であるという提案も同様です。これらの要素は両方とも少数の研究に依存しているため、さらにテストする必要があります。

同様に、統合失調症患者が偏った認知スキーマを示すという発見は、少なくとも他の2つの研究で再現されていますが、これは確立されたとは言えず、これらの偏りは精神病の発症前に存在し、社会的逆境の結果であるという私たちの提案を裏付ける証拠が必要です。主観的な感覚識別をコード化するドーパミンの役割と、患者が混乱した感覚識別を示すという証拠も、少数の研究に限られています。

統合失調症に関連するリスク要因や神経生物学的変化については、さらなる証拠が必要であるが、まだ議論していない。一部の患者に見られる進行性の構造的脳喪失など、いくつかは、ストレスや抗精神病薬治療の影響によって、私たちのモデル内で説明できるかもしれない。134、135、または神経発達障害の非特異的相関である。他のものは、時間が経てばドーパミン機能不全の重要な上流調節因子として現れるかもしれない。これらのうち、グルタミン酸作動性異常は、常に一貫しているわけではないが、136は、最近大きな注目を集めている。グルタミン酸作動性機能低下はドーパミン作動性機能障害に寄与する可能性がある。137しかし、これは患者ではまだ確定されていない。別の要因であるエストロゲンの影響により、女性の発症ピーク年齢が遅いことが説明できるかもしれないが、前臨床モデルではエストロゲンがDA機能の調節に関与していることは明らかである。138人間ではまだ確立されていない。同様に、我々のモデルは覚醒剤の使用と統合失調症のリスク増加との関連を説明していますが、これらの薬物はドーパミン感作を誘発することが知られています。79ケタミンや大麻などの他の向精神薬の乱用がドーパミン経路を介して作用するかどうかについては依然として不確実性がある。139最後に、提案されているDA機能不全の動的な性質は統合失調症の急性精神病期の変動的な経過を説明するが、急性エピソード間で一般的に持続する持続的な陰性症状と欠陥状態をどのように説明するかについては、証拠があまり明確ではない。

意味と将来の方向性

このモデルは、いくつかの以前の理論に基づいています4、55、101、140-142、そしてさらなる試験によって洗練される可能性が高い。さらなる証拠が特に有益である可能性がある領域はいくつかある。1つは、統合失調症の実験モデルにおけるDA機能の発達の軌跡であり、これはこれまで研究されたよりも早い時期に始まる。143、また社会的リスク要因の相互作用効果も調べています。もう1つは、ドーパミンシステムに影響を与える遺伝子と環境リスク要因との相互作用です。3つ目は、神経発達とその後の社会的影響がDAシステムに与える影響の仮説的相互作用、特に仮説的動的变化とこれに対するストレス要因の影響です。4つ目は、「異常な顕著性」の経験から精神病の発症への移行における認知スキーマの役割です。最も研究されている領域であるため、線条体のドーパミンに焦点を当てていますが、他の領域への影響を排除するものではありません。たとえば、げっ歯類の研究では、ストレスが他の脳領域のDA放出にも影響を与えることが示されています。61- これはさらなる調査が必要です。

このモデルは、神経発達仮説の初期の解釈や進行性の悪化とは対照的に、患者が「子宮から運命づけられている」わけではないことを強調しています。代わりに、人生の出来事とそれに関連する認知が重要な役割を果たし、認知スキーマを変更し、ストレスを軽減することで、心理療法と

社会的介入は、DAの調節不全を引き起こす悪循環を断ち切る可能性がある（図4）。統合失調症の動物発達モデルからの証拠は、ストレス反応性を軽減する治療がDAの調節不全の出現を防ぐことを示している。144これらの介入は、DA調節不全が進行し、出来事を解釈するパターンが固定化される前の病気の初期段階で特に重要になると考えられます。

我々はシナプス前ドーパミン機能に焦点を当ててきたが、シナプス後シグナル伝達の変化がドーパミンシグナル伝達をさらに阻害する可能性がある。統合失調症においてシナプス後シグナル伝達が阻害されているかどうかを判断するにはさらなる研究が必要であるが、これらの経路を標的とすることは、シナプス前ドーパミン機能不全を是正するために治療上有益である可能性がある。さらに、このモデルは、ドーパミン調節不全を逆転させる薬剤の新しい上流標的を示している。ガンマ中脳ドーパミンニューロンの発火に対するアミノ酪酸（GABA）作動性およびグルタミン酸作動性調節¹⁴⁵⁻¹⁴⁷最後に、このモデルは、統合失調症の治療には心理的、社会発達の、生物学的要因に対処する必要があることを示しています。完全に脳を無視することも、完全に心を無視することもできません。

謝辞

オリバー・ハウズとロビン・マレーは、抗精神病薬の製造会社であるアストラゼネカ、BMS、イーライリリー、ヤンセン・シラグ、ロシュを含む製薬会社から講演料と慈善研究資金を受け取っています。

この研究は、MRC-UK (MC-A656-5QD30) および Wellcome Trust (094849/Z/10/Z) の助成金により、Oliver Howes および NIHR Biomedical Research Centre, South London & Maudsley NHS Foundation Trust に提供されました。

参考文献

- Salomon JA, Vos T, Hogan DR, 他「疾病および傷害による健康アウトカムを評価する際の共通の価値：2010年世界疾病負担研究における障害重み付け測定研究」Lancet. 2012; 380(9859):2129-43. [PubMed: 23245605]
- Howes OD, Kapur S. 統合失調症のドーパミン仮説：バージョンIII-最終共通経路。Schizophr Bull. 2009; 35(3):549-62. [PubMed: 19325164]
- Murray RM, Lewis SW. 統合失調症は神経発達障害か? Br Med J (Clin Res Ed). 1987; 295(6600):681-2.
- Weinberger DR. 統合失調症の発症における正常な脳の発達の意義。一般精神医学アーカイブ。1987; 44(7):660-9. [PubMed: 3606332]
- Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. 精神病の陽性症状の認知モデル。心理医学。2001; 31(2):189-95. [PubMed: 11232907]
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. 統合失調症の再発予防における抗精神病薬とプラセボの比較：系統的レビューとメタ分析。Lancet. 2012; 379(9831):2063-71. [PubMed: 22560607]
- Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S. 統合失調症における精神病の基礎となるメカニズムと抗精神病薬治療への反応：PET および SPECT 画像からの洞察。Curr Pharm Des. 2009; 15(22):2550-9. [PubMed: 19689327]
- ハリントン A. 統合失調症を引き起こす母親の没落。ランセット。2012; 379(9823):1292-3. [PubMed: 22489328]
- Abi-Dargham A. 私たちはまだドーパミン仮説を信じていますか？新しいデータは新しい証拠をもたらします。Int J Neuropsychopharmacol. 2004; 7(Suppl 1):S1-5. [PubMed: 14972078]
- Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. アンフェタミン治療の脳と行動に対する潜在的な悪影響：レビュー。分子精神医学。2009; 14(2):123-42. [PubMed: 18698321]

11. Curran C, Byrappa N, McBride A. 覚醒剤精神病：系統的レビュー。英国精神医学ジャーナル。2004; 185:196–204. [PubMed: 15339823]
12. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, et al. 統合失調症におけるドーパミン機能不全の性質と治療への影響：画像研究のメタ分析。Arch Gen Psychiatry. 2012; 69(8):776–86. [PubMed: 22474070]
13. Chen KC, Yang YK, Howes O, et al. 薬物未治療の統合失調症患者における線条体ドーパミントランスポーターの可用性：[(99m)Tc]-TRODAT-1を用いた症例対照SPECT研究とメタアナリシス。統合失調症速報。2013; 39(2):378–86. [PubMed: 22156764]
14. Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer D. 統合失調症におけるドーパミン伝達のシナプス前制御。統合失調症速報。2011; 37(1):108–17. [PubMed: 19525353]
15. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Grasby PM, McGuire PK. 精神病における線条体ドーパミン系の分子イメージング研究と精神病の前駆期の予測。Br J Psychiatry Suppl. 2007; 51:s13–8. [PubMed: 18055930]
16. Bose SK, Turkheimer FE, Howes OD, et al. [18F]フルオロドーパ PET イメージングを用いた統合失調症患者と健常対照群の分類 Schizophr Res. 2008; 106(2-3):148–55. [PubMed: 18849151]
17. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, et al. 精神病患者の生体脳におけるドーパ脱炭酸酵素活性の上昇 Proc Natl Acad Sci USA. 1994; 91(24):11651–4. [PubMed: 7972118]
18. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, et al. 初回精神病の前駆リスク症候群の妥当性：北米前駆縦断研究の結果。統合失調症速報。2009; 35(5):894–908. [PubMed: 19386578]
19. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y, et al. 統合失調型人格障害患者における線条体アンフェタミン誘発性ドーパミン放出の単一光子放出コンピュータ断層撮影と[123I]ヨードベンザミドによる研究 Biol Psychiatry. 2004; 55(10):1001–6. [PubMed: 15121484]
20. Howes OD, Bose S, Valli I, et al. 精神病発症前のドーパミン合成能：前向き[18]-DOPA PET イメージング研究。Am J Psychiatry. 2011; 168(12):1311–7. [PubMed: 21768612]
21. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al. 線条体ドーパミン機能の上昇は統合失調症の前駆症状と関連している。Arch Gen Psychiatry. 2009; 66(1):13–20. [PubMed: 19124684]
22. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, et al. 精神病の超高リスク者におけるシナプス前線条体ドーパミン機能不全：第2コホートにおける知見。Biol Psychiatry. 2013; 74(2): 106–12. [PubMed: 23312565]
23. Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J. 一般集団における潜在性精神病体験の発生率と結果。英国臨床心理学ジャーナル/英国心理学会。2005; 44(Pt 2):181–91. [PubMed: 16004653]
24. Howes OD, Shotbolt P, Bloomfield M, 他 「精神病スペクトラムにおけるドーパミン機能：聴覚幻覚のある健常者における[18F]-DOPAイメージング研究」 統合失調症速報。2012
25. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, et al. 統合失調症患者の近親者における線条体ドーパミン合成。Biol Psychiatry. 2008; 63(1):114–7. [PubMed: 17655830]
26. Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF, et al. 統合失調症の双子における線条体ドーパミン合成能の不一致 Psychol Med. 41(11):2331–8. [PubMed: 21426628]
27. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. 統合失調症におけるドーパミン伝達の増加：病期との関係。Biol Psychiatry. 1999; 46(1):56–72. [PubMed: 10394474]
28. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. 統合失調症におけるドーパミンによるD2受容体のベースライン占有率の増加 Proc Natl Acad Sci US A. 2000; 97(14):8104–9. [PubMed: 10884434]
29. Howes O, Bose S, Turkheimer F, et al. 精神病を発症する患者における線条体ドーパミン合成能の漸進的増加：PET研究。分子精神医学。2011; 16(9):885–6. [PubMed: 21358709]

30. Brown AS, Derkits EJ. 出生前感染と統合失調症：疫学研究とトランスレーショナル研究のレビュー。アメリカ精神医学誌。2010; 167(3):261-80. [PubMed: 20123911]
31. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. 「出生前母親の感染、神経発達、成人の統合失調症：人口ベース研究の系統的レビュー」心理医学。2012:1-19.
32. Cannon M, Jones PB, Murray RM. 産科合併症と統合失調症：歴史的およびメタ分析的レビュー。Am J Psychiatry. 2002; 159(7):1080-92. [PubMed: 12091183]
33. Bramon E, Walshe M, McDonald C, et al. 皮膚紋理と統合失調症：産科合併症が腹壁隆起数に与える影響に関するメタ分析と調査。統合失調症研究。2005; 75(2-3):399-404. [PubMed: 15885530]
34. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. 英国1946年出生コホートにおける成人統合失調症の小児発達リスク因子。Lancet. 1994; 344(8934):1398-402. [PubMed: 7968076]
35. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, et al. 成人期統合失調症に先立つ小児期の静的および動的認知障害：30年間の研究。アメリカ精神医学ジャーナル。2010; 167(2): 160-9. [PubMed: 20048021]
36. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. 初回エピソードおよび慢性統合失調症の解剖学：解剖学的尤度推定メタ分析。Am J Psychiatry. 2008; 165(8):1015-23. [PubMed: 18381902]
37. Bose SK, Mackinnon T, Mehta MA, et al. 統合失調症における灰白質および白質の減少に対する加齢の影響。Schizophr Res. 2009; 112(1-3):7-13. [PubMed: 19450953]
38. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, et al. 統合失調症発症リスクの高い被験者の脳構造、遺伝的素因、精神病症状。Biol Psychiatry. 2001; 49(10):811-23. [PubMed: 11343678]
39. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al. 精神病発症前後の神経解剖学的異常：横断的および縦断的MRI比較。Lancet. 2003; 361(9354): 281-8. [PubMed: 12559861]
40. Vuillermot S, Weber L, Feldon J, Meyer U. マウスにおける出生前免疫活性化の神経発達への影響に関する縦断的調査により、統合失調症に関連するドーパミン神経発達における主要な欠陥が明らかになった。J Neurosci. 2010; 30(4):1270-87. [PubMed: 20107055]
41. Aguilar-Valles A, Flores C, Luheshi GN. 出生前炎症誘発性低鉄血症はラットの成体仔のドーパミン機能を変化させる：統合失調症との関連性。PLoS One. 5(6):e10967. [PubMed: 20532043]
42. El-Khodori BF, Boksa P. 出生時の障害と成人期のストレスがラット脳の生体内チロシン水酸化酵素とトリプトファン水酸化酵素の活性に与える影響。Synapse. 2003; 47(1):87-9. [PubMed: 12422377]
43. El-Khodori BF, Boksa P. 帝王切開で生まれたラットの前頭前野と側坐核におけるドーパミンレベルの長期的相互変化と経膾分娩との比較。Exp Neurol. 1997; 145(1):118-29. [PubMed: 9184115]
44. El-Khodori BF, Boksa P. 出生時の脳内カテコールアミン濃度に対する長期的影響に対する雄ラットと雌ラットの脆弱性の違い。Exp Neurol. 2003; 182(1):208-19. [PubMed: 12821391]
45. Brake WG, Noel MB, Boksa P, Gratton A. 周産期因子が成人期の反復ストレスに対する側坐核ドーパミン反応に及ぼす影響：ラットにおける電気化学的研究。Neuroscience. 1997; 77(4):1067-76. [PubMed: 9130788]
46. Lodge DJ, Grace AA. 統合失調症の動物モデルにおけるドーパミン調節異常の原因は海馬の異常活動である。J Neurosci. 2007; 27(42):11424-30. [PubMed: 17942737]
47. Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, et al. 統合失調症における海馬容積の減少：遺伝的リスクと妊娠・出産合併症の影響。生物学的精神医学。1999; 46(5):697-702. [PubMed: 10472422]
48. Moore H, Jentsch JD, Ghajarnia M, Geyer MA, Grace AA. E17にメチルアゾキシメタノールアセテートを投与した成体ラットの神経行動システム解析：統合失調症の神経病理学への影響。Biol Psychiatry. 2006; 60(3):253-64. [PubMed: 16581031]

49. Chrapusta SJ, Egan MF, Wyatt RJ, Weinberger DR, Lipska BK. 新生児腹側海馬損傷は成体Sprague-Dawleyラットの急性フットショックに対する血清コルチコステロンおよびドーパミン放出反応を変化させる。Synapse. 2003; 47(4):270-7. [PubMed: 12539200]
50. Cantor-Graae E, Selten JP. 統合失調症と移住：メタ分析とレビュー。Am J Psychiatry. 2005; 162(1):12-24. [PubMed: 15625195]
51. Krabbendam L, van Os J. 統合失調症と都市生活：遺伝的リスクを条件とする主要な環境的影響。統合失調症速報。2005; 31(4):795-9. [PubMed: 16150958]
52. Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. 小児期の逆境は精神病のリスクを高める：患者対照、前向きおよび横断的コホート研究のメタ分析。統合失調症速報。2012; 38(4):661-71. [PubMed: 22461484]
53. Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, et al. 都市生活と都会育ちは人間の神経社会的ストレス処理に影響を与える。Nature. 474(7352):498-501. [PubMed: 21697947]
54. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G, Murray RM. 移住、民族性、精神病：社会発達モデルに向けて。統合失調症速報。2010; 36(4):655-64. [PubMed: 20513653]
55. Thompson JL, Pogue-Geile MF, Grace AA. 発達病理学、ドーパミン、ストレス：統合失調症症状の発症年齢のモデル。統合失調症速報。2004; 30(4):875-900. [PubMed: 15954196]
56. Corcoran C, Walker E, Huot R, et al. ストレスカスケードと統合失調症：病因と発症。統合失調症速報。2003; 29(4):671-92. [PubMed: 14989406]
57. Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J. 精神病における日常生活ストレスに対する行動の感作。Psychol Med. 2005; 35(5):733-41. [PubMed: 15918350]
58. Walker EF, Trotman HD, Pearce BD, et al. コルチゾール値と精神病リスク：北米前駆症状縦断研究の初期結果。生物学的精神医学。2013; 74(6):410-7. [PubMed: 23562006]
59. Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA. ラットの離乳後社会的孤立が脳の発達、条件付け行動、神経伝達に及ぼす影響。Neurosci Behav Physiol. 2003; 33(1):13-29. [PubMed: 12617300]
60. Grant KA, Shively CA, Nader MA, et al. ポジトロン断層撮影法によるカニクイザルの線条体ドーパミンD2受容体結合特性に対する社会的地位の影響の評価。Synapse. 1998; 29(1):80-3. [PubMed: 9552177]
61. Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ. 生体内ドーパミン放出に対するストレスの異なる影響、線条体、側坐核、内側前頭皮質。J Neurochem. 1989; 52(5):1655-8. [PubMed: 2709017]
62. Barrot M, Marinelli M, Abrous DN, Rouge-Pont F, Le Moal M, Piazza PV. 側坐核殻のドーパミン過敏性はホルモン依存性である。Eur J Neurosci. 2000; 12(3):973-9. [PubMed: 10762327]
63. Tidey JW, Miczek KA. 社会的敗北ストレスは中脳皮質辺縁系ドーパミン放出を選択的に変化させる：生体内微小透析研究。Brain Res. 1996; 721(1-2):140-9. [PubMed: 8793094]
64. Anstrom KK, Miczek KA, Budygin EA. ラットの社会的敗北時の中脳辺縁系経路における相動性ドーパミンシグナル伝達の増加。神経科学。2009; 161(1):3-12. [PubMed: 19298844]
65. Trainor BC. ストレス反応と中脳辺縁系ドーパミンシステム：社会的状況と性差。Horm Behav. 2011; 60(5):457-69. [PubMed: 21907202]
66. Wand GS, Oswald LM, McCaul ME, et al. アンフェタミン誘発性線条体ドーパミン放出とコルチゾール反応の心理的ストレスに対する関連性。神経精神薬理学。2007; 32(11):2310-20. [PubMed: 17342167]
67. Brunelin J, d'Amato T, van Os J, Cochet A, Suaud-Chagny MF, Saoud M. 急性代謝ストレスが統合失調症患者、その健常者および対照群のドーパミンおよび下垂体副腎系の活動に及ぼす影響。Schizophr Res. 2008; 100(1-3):206-11. [PubMed: 18155448]
68. Montgomery AJ, Mehta MA, Grasby PM. ヒトの心理的ストレスは線条体ドーパミンレベルの上昇と関連しているか？：[11C]ラクロプリドPET研究。Synapse. 2006; 60(2):124-31. [PubMed: 16715491]

69. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. ヒトの心理的ストレスに対するドーパミン放出と幼少期の母親のケアとの関係: [11C]ラクロプリドを使用した陽電子放出断層撮影研究. *J Neurosci*. 2004; 24(11):2825-31. [PubMed: 15028776]
70. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, et al. 精神病におけるストレス誘発性ドーパミン放出の増加. *生物学的精神医学*. 2012; 71(6):561-7. [PubMed: 22133268]
71. Slotkin TA, Kreider ML, Tate CA, Seidler FJ. セロトニンおよびドーパミン系に対するデキサメタゾンの持続的影響に関する重要な出生前および出生後期間. *神経精神薬理学*. 2006; 31(5):904-11. [PubMed: 16160705]
72. Marsden CA, King MV, Fone KC. ラットの社会的孤立がセロトニン機能と記憶に及ぼす影響 - 統合失調症モデルとの関連性と5-HT(6)受容体の役割. *神経薬理学*. 2011; 61(3):400-7. [PubMed: 21414329]
73. Egerton A, Mehta MA, Montgomery AJ, et al. 人間の行動のドーパミン作動性基盤: 分子イメージング研究のレビュー. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33(7):1109-32. [PubMed: 19481108]
74. Boileau I, Dagher A, Leyton M, et al. ヒトにおける覚醒剤に対する感作のモデル化: 健康な男性における[11C]ラクロプリド/陽電子放出断層撮影研究. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(12):1386-95. [PubMed: 17146013]
75. Jezierski G, Zehle S, Bock J, Braun K, Gruss M. 早期ストレスと慢性メチルフェニデートは思春期の内側前頭前皮質と側坐核におけるドーパミン作動性反応を交差感作する. *J Neurochem*. 2007; 103(6):2234-44. [PubMed: 17924950]
76. Prasad BM, Sorg BA, Ulibarri C, Kalivas PW. ストレスと精神刺激薬に対する感作. ドーパミン伝達とHPA軸の関与. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 771:617-25. [PubMed: 8597435]
77. de Jong JG, Wasilewski M, van der Veegt BJ, Buwalda B, Koolhaas JM. 一度の社会的敗北はアンフェタミンに対する短期的な行動感受性を誘発する. *Physiol Behav*. 2005; 83(5):805-11. [PubMed: 15639166]
78. Kosten TA, Zhang XY, Kehoe P. 新生児の慢性孤立ストレスはラットの仔におけるコカイン誘発性腹側線条体ドーパミンレベルの上昇を促進する. *Brain Res Dev Brain Res*. 2003; 141(1-2): 109-16.
79. Boileau I, Dagher A, Leyton M, et al. ヒトにおける条件付けドーパミン放出: 陽電子放出断層撮影法による[11C]ラクロプリドとアンフェタミンの併用研究. *J Neurosci*. 2007; 27(15):3998-4003. [PubMed: 17428975]
80. O'Daly OG, Joyce D, Stephan KE, Murray RM, Shergill SS. 健康な男性ボランティアにおける統合失調症のアンフェタミン感作モデルの機能的磁気共鳴画像検査. *一般精神医学アーカイブ*. 2011; 68(6):545-54. [PubMed: 21300940]
81. Talkowski ME, Kirov G, Bamne M, et al. 統合失調症の危険因子として関与するドーパミン遺伝子変異のネットワーク *Hum Mol Genet*. 2008; 17(5):747-58. [PubMed: 18045777]
82. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, et al. 統合失調症における遺伝的関連研究の系統的メタ分析と分野概要: SzGeneデータベース. *Nat Genet*. 2008; 40(7):827-34. [PubMed: 18583979]
83. Stokes PR, Shotbolt P, Mehta MA, et al. 生まれつきか育ちか? ヒト線条体ドーパミン機能の遺伝性の決定: [18F]-DOPA PET研究. *神経精神薬理学*. 2013; 38(3):485-91. [PubMed: 23093224]
84. Jones P, Murray RM. 統合失調症の遺伝学は神経発達の遺伝学である. *英国精神医学誌*. 1991; 158:615-23. [PubMed: 1860016]
85. Sun J, Jia P, Fanous AH, et al. 統合失調症遺伝子ネットワークと経路および新規候補遺伝子選択への応用. *PLoS One*. 2010; 5(6):e11351. [PubMed: 20613869]
86. Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DF, 他 「統合失調症の収束的機能ゲノミクス: 包括的理解から遺伝的リスク予測まで」 *分子精神医学*. 2012
87. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. 統合失調症のリスクをもたらす一般的な変異. *Nature*. 2009; 460(7256):744-7. [PubMed: 19571808]
88. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. 統合失調症の神経発達モデル: 2012年最新版. *分子精神医学*. 2012

89. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. 統合失調症の神経発達メカニズム：ニューレグリン-1-ErbB4とDISC1を介した出生後脳成熟障害の理解。Trends Neurosci. 2009; 32(9):485-95. [PubMed: 19712980]
90. Schmidt-Kastner R, van Os J, H WMS, Schmitz C. 低酸素による遺伝子調節と統合失調症の神経発達の起源。Schizophr Res. 2006; 84(2-3):253-71. [PubMed: 16632332]
91. Grayton HM, Rujescu D, Collier DA. 神経発達障害におけるコピー数変異。神経生物学の進歩。2012
92. Weiss LA. 自閉症遺伝学：ゲノム全体のコピー数および一塩基多型スキャンから得られた新たなデータ。分子診断の専門家レビュー。2009; 9(8):795-803. [PubMed: 19895225]
93. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. てんかんにおけるゲノム全体のコピー数変異：特異性全般てんかんおよび局所てんかんにおける新たな感受性遺伝子座。PLoS Genet. 2010; 6(5):e1000962. [PubMed: 20502679]
94. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP, et al. 大規模CNVがさまざまな神経発達表現型に及ぼす相対的影響。PLoS Genet. 2011; 7(11):e1002334. [PubMed: 22102821]
95. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. 統合失調症の神経発達仮説。英国精神医学誌。2011; 198(3):173-5. [PubMed: 21357874]
96. 丹羽 正之、神谷 明、村井 亮、他「子宮内遺伝子導入によるDISC1のノックダウンは出生後の前頭皮質におけるドーパミン成熟を妨げ、成人の行動障害を引き起こす」Neuron. 2010; 65(4):480-9. [PubMed: 20188653]
97. 加藤 剛、阿部 勇、外山 秀、他「新生児マウスをニューレグリン-1に一時的に曝露すると、成人期にドーパミン過剰状態が生じる：統合失調症の神経発達仮説への示唆」Mol Psychiatry. 2011; 16(3):307-20. [PubMed: 20142818]
98. Papaleo F, Yang F, Garcia S, et al. Dysbindin-1はドーパミン/D2経路を介して前頭前野の活動と統合失調症様行動を調節する。Mol Psychiatry. 2012; 17(1):85-98. [PubMed: 20956979]
99. Yoon SO, Chikaraishi DM. ラットチロシン水酸化酵素エンハンサーと相互作用する2つのEボックス結合因子の単離。J Biol Chem. 1994; 269(28):18453-62. [PubMed: 7913462]
100. Thompson JL, Urban N, Slifstein M, 他「物質依存を併発する統合失調症における線条体ドーパミン放出」分子精神医学。2012
101. Laruelle M, Abi-Dargham A. 精神薬の火の風としてのドーパミン：脳画像研究からの新たな証拠。J Psychopharmacol. 1999; 13(4):358-71. [PubMed: 10667612]
102. Emamian ES. AKT/GSK3シグナル伝達経路と統合失調症。Front Mol Neurosci. 2012; 5:33. [PubMed: 22435049]
103. 國井 勇、池本 功、和田 明、他「統合失調症患者の死後脳における詳細なDARPP-32発現プロフィール：免疫組織化学的研究」Med Mol Morphol. 2011; 44(4):190-9. [PubMed: 22179181]
104. Albert KA, Hemmings HC Jr, Adamo AI, et al. 統合失調症患者の前頭皮質におけるDARPP-32の減少の証拠。一般精神医学アーカイブ。2002; 59(8): 705-12. [PubMed: 12150646]
105. Gould TD, O'Donnell KC, Picchini AM, Manji HK. リチウムによるダンフェタミン誘発性運動亢進の減弱における系統差：リチウムに対する臨床反応の遺伝学のためのマウスモデル。神経精神薬理学。2007; 32(6):1321-33. [PubMed: 17151598]
106. Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, et al. リチウムはAKT/グリコーゲン合成酵素キナーゼ3シグナル伝達カスケードを介してドーパミン依存性行動に拮抗する。米国科学アカデミー紀要。2004; 101(14):5099-104. [PubMed: 15044694]
107. Hiroi N, Fienberg AA, Haile CN, et al. DARPP-32変異マウスの線条体機能における神経および行動異常。Eur J Neurosci. 1999; 11(3):1114-8. [PubMed: 10103106]
108. Fienberg AA, Hiroi N, Mermelstein PG, et al. DARPP-32: ドーパミン神経伝達の有効性の調節因子。Science. 1998; 281(5378):838-42. [PubMed: 9694658]

109. Chambers RA, Sentir AM, Engleman EA. コカイン感作と新生児腹側海馬病変の単純病歴と併存病歴を持つラットにおける腹側および背側線条体ドーパミン流出と行動。Psychopharmacology. 2010; 212(1):73–83. [PubMed: 20631994]
110. Nicodemus KK, Marenco S, Batten AJ, et al. 重篤な産科合併症は低酸素調節/血管発現遺伝子と相互作用して統合失調症のリスクに影響を与える。分子精神医学。2008; 13(9):873–7. [PubMed: 18195713]
111. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, et al. AKT1 (rs2494732) 遺伝子型が大麻使用者の精神病リスクに影響を与えることが確認された。生物学的精神医学。2012 Epub : 07/27.
112. van Winkel R. 大麻の精神病誘発効果の根底にある遺伝的変異の家族ベースの分析：兄弟分析とプロバンドの追跡調査。一般精神医学アーカイブ。2011; 68(2): 148–57. [PubMed: 21041608]
113. Bentall RP, Rowse G, Shryane N, et al. 妄想性妄想的認知的・情動的構造：統合失調症スペクトラム障害およびうつ病患者の診断横断的調査。Arch Gen Psychiatry. 2009; 66(3):236–47. [PubMed: 19255373]
114. Garety PA, Bebbington P, Fowler D, Freeman D, Kuipers E. 精神病の認知モデルの神経生物学的研究への示唆：理論論文。Psychol Med. 2007:1–15. [PubMed: 17640441]
115. Heinz A, Schlagenhauf F. 統合失調症におけるドーパミン機能障害：重要性の帰属の再考 Schizophr Bull. 2010; 36(3):472–85. [PubMed: 20453041]
116. マレーGK. 妄想の新たな生物学 Psychol Med. 2011; 41(1):7–13. [PubMed: 20624329]
117. de Lafuente V, Romo R. ドーパミンニューロンは主観的な感覚経験と知覚決定の不確実性をコードする。米国科学アカデミー紀要。2011; 108(49):19767–71. [PubMed: 22106310]
118. de Lafuente V, Romo R. ドーパミン活動は前頭葉による刺激検出と一致する。神経科学。2012; 218:181–4. [PubMed: 22626641]
119. Rabinowicz EF, Silipo G, Goldman R, Javitt DC. 統合失調症における聴覚感覚障害：不正確さか注意散漫か？一般精神医学アーカイブ。2000; 57(12):1149–55. [PubMed: 11115328]
120. de la Fuente-Sandoval C, Favila R, Gomez-Martin D, Pellicer F, Graff-Guerrero A. 薬物治療を受けていない統合失調症患者における実験的疼痛に対する機能的磁気共鳴画像反応。精神医学研究。2010; 183(2):99–104. [PubMed: 20609569]
121. Valkonen-Korhonen M, Purhonen M, Tarkka IM, et al. 薬物治療を受けていない急性精神病初発患者における聴覚処理の変化。Brain Res Cogn Brain Res. 2003; 17(3):747–58. [PubMed: 14561460]
122. Shergill SS, Samson G, Bays PM, Frith CD, Wolpert DM. 統合失調症における感覚予測障害の証拠。アメリカ精神医学誌。2005; 162(12):2384–6. [PubMed: 16330607]
123. Fletcher PC, Frith CD. 「知覚は信じること：統合失調症の陽性症状を説明するベイズ的アプローチ」Nature reviews Neuroscience. 2009; 10(1):48–58.
124. Simpson EH, Waltz JA, Kellendonk C, Balsam PD. 統合失調症の翻訳：統合失調症とげっ歯類における動機づけの分析。統合失調症速報。2012; 38(6):1111–7. [PubMed: 23015686]
125. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, et al. 初回エピソード精神病の治療後の再発の危険因子：縦断的研究の系統的レビューとメタ分析。Schizophr Res. 2012; 139(1):116–28. [PubMed: 22658527]
126. Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. 統合失調症の認知症状の発症における線条体の役割の可能性。ニューロン。2010; 65(5):585–96. [PubMed: 20223196]
127. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, et al. 統合失調症における神経伝達物質とリスク遺伝子の相互作用を理解するための回路ベースのフレームワーク。Trends Neurosci. 2008; 31(5):234–42. [PubMed: 18395805]
128. Marcelis M, Suckling J, Hofman P, Woodruff P, Bullmore E, van Os J. 統合失調症における脳組織容積と代謝ストレスに対するHVA反応性の関係を示す証拠。統合失調症研究。2006; 86(1-3):45–53. [PubMed: 16806836]

129. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. 統合失調症または統合失調感情障害の初回エピソードからの治療反応の予測因子。アメリカ精神医学誌。1999; 156(4): 544-9. [PubMed: 10200732]
130. Joyce EM, Roiser JP. 統合失調症における認知的異質性。精神医学における現在の見解。2007; 20(3):268-72. [PubMed: 17415081]
131. Perry W, Minassian A, Lopez B, Maron L, Lincoln A. 自閉症の成人における感覚運動ゲーティング障害。Biol Psychiatry. 2007; 61(4):482-6. [PubMed: 16460695]
132. Cheung C, Yu K, Fung G, et al. 自閉症と統合失調症：関連か遠隔か？解剖学的尤度推定。PLoS One. 2010; 5(8):e12233. [PubMed: 20805880]
133. Holstein DH, Vollenweider FX, Geyer MA, Csomor PA, Belser N, Eich D. 成人の注意欠陥・多動性障害 (ADHD) における感覚および感覚運動ゲーティング。精神医学研究。2013; 205(1-2):117-26. [PubMed: 23017654]
134. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. 長期抗精神病薬治療と脳容積：初回エピソード統合失調症の縦断的研究。一般精神医学アーカイブ。2011; 68(2):128-37. [PubMed: 21300943]
135. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. 統合失調症は進行性の脳疾患であるという神話。Schizophr Bull. 2012
136. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. 統合失調症におけるグルタミン酸：(1)H-MRS研究の集中レビューとメタ分析。Schizophr Bull. 2013; 39(1):120-9. [PubMed: 21746807]
137. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, et al. ケタミンによるヒトのアンフェタミン誘発性線条体ドーパミン放出の調節：統合失調症への影響。Biol Psychiatry. 2000; 48(7):627-40. [PubMed: 11032974]
138. Disshon KA, Dluzen DE. エストロゲンは雌ラットの神経毒MPP+に対する急性線条体ドーパミン反応を減少させるが、雄ラットでは減少させない。Brain research. 2000; 868(1):95-104. [PubMed: 10841892]
139. Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. 大麻使用者のドーパミン機能と大麻誘発性精神病症状との関係。生物学的精神医学。2013
140. Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. 統合失調症への道：環境要因の影響。Int J Neuropsychopharmacol. 2004; 7(Suppl 1):S7-S13. [PubMed: 14972079]
141. Murray RM, Lappin J, Di FM. 統合失調症：発達の逸脱からドーパミン調節不全へ。Eur Neuropsychopharmacol. 2008; 18(Suppl 3):S129-S34. [PubMed: 18499406]
142. Selten JP, Cantor-Graae E. 仮説：社会的敗北は統合失調症の危険因子か？Br J Psychiatry Suppl. 2007; 51:s9-12. [PubMed: 18055945]
143. Eyles D, Feldon J, Meyer U. 統合失調症：すべての道はドーパミンに通じているのか、それともここから始まるのか？疫学的に情報に基づいた2つのげっ歯類発達モデルからの証拠。Transl Psychiatry. 2012; 2:e81. [PubMed: 22832818]
144. Du Y, Grace AA. 思春期前後のジアゼパム投与は統合失調症のMAM発達障害モデルにおけるドーパミン系過敏症の発現を予防する。神経精神薬理学。2013; 38(10):1881-8. [PubMed: 23612434]
145. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. 統合失調症における機能的神経画像：診断と創薬。Trends Pharmacol Sci. 2008; 29(2):91-8. [PubMed: 18187211]
146. Gill KM, Lodge DJ, Cook JM, Aras S, Grace AA. 新規 α 5GABA(A)R陽性アロステリックモジュレーターは統合失調症のMAMモデルにおけるドーパミン系の過剰活性化を逆転させる。神経精神薬理学。2011; 36(9):1903-11. [PubMed: 21562483]
147. Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, Abi-Dargham A, Lieberman JA. 統合失調症の認知障害の治療のための新規薬理的薬剤の開発における最近の進歩。統合失調症速報。2007; 33(5):1120-30. [PubMed: 17641146]

ボックス1

学期	説明
妄想	耳の後ろにマイクロチップが埋め込まれていて思考をコントロールしているといった、信じ難い固定された強迫観念
幻覚	刺激がない場合の声、視覚、その他の知覚。統合失調症では、これらは患者の行動についてコメントする声という形をとるのが特徴である。
受動性の妄想	外部の機関が思考、行動、認識をコントロールしているという妄想
陽性症状	妄想や幻覚などの精神病症状
予測誤差	学習を促す予測と実際の出来事との間の不一致を説明するために計算モデルで使用される。
精神病	妄想、幻覚、思考障害、緊張病など、以下の症状のうち1つ以上を特徴とする症候群
精神病	統合失調症は最も一般的な精神病性障害であるが、双極性および単極性感情障害でも精神病が見られる。
陰性症状	無関心、社会的交流の減少、自己管理の不足などの症状
統合失調症	持続的な精神病症状と陰性症状、および比較的軽微な認知障害を特徴とする慢性の精神疾患。

ボックス2

統合失調症におけるドーパミン仮説の証拠の要約

	ドーパミン指数	統合失調症へのリンク	証拠の強さ
薬物研究	DA作動薬の効果 薬物 (例：アンフェタミン)	誘発/悪化 精神病症状	+
	DAの効果 受容体拮抗薬 (例：抗精神病薬)	症状を軽減する	++
	DAの効果 薬物の枯渇 (例：レセルピン)	症状を軽減する	+
周辺マーカー	DA代謝物 脳脊髄液と血漿	統合失調症で増加	~ フェーズによって異なる場合がある 病気に 影響を受けた 周辺 カテコールアミン 代謝
生体外研究	ドーパミンとDA 代謝物レベル 脳	線条体の増加 統合失調症	+ 潜在的に 事前に混乱した 抗精神病薬 処理
脳画像研究	DA合成と DA放出能力、 ベースラインDA レベル	線条体の増加 統合失調症	++

++ =メタ分析で発見された; +=十分に管理された研究で発見された; ~矛盾した発見

ボックス3

神経発達仮説の証拠の要約
統合失調症

	インジケータ	統合失調症へのリンク	証拠の強さ
出産前または出産周産期のリスク要因	産科合併症	↑	++
	低出生体重	↑	++
	子宮内感染	↑	++
発達の軌跡	モーターの遅延	↑	++
	社会の変化	↑	++
	認知障害	↑	++
脳の構造変化	心室拡大	↑	++
	灰白質の減少	↑	++
	白質破壊	↑	+

++=メタ分析で発見された; +=よく管理された研究で発見された、~矛盾した発見

検索戦略と選択基準

1966年から2013年6月までのPubmedとEmbaseを検索し、「統合失調症」、「精神病」を「ドーパミン」、「病因」、「危険因子」、「原因」、「理論」、「神経発達」、「認知」と組み合わせて検索し、記事の参考文献をレビューしました。可能な場合は、メタ分析とシステマティックレビューを引用しました。

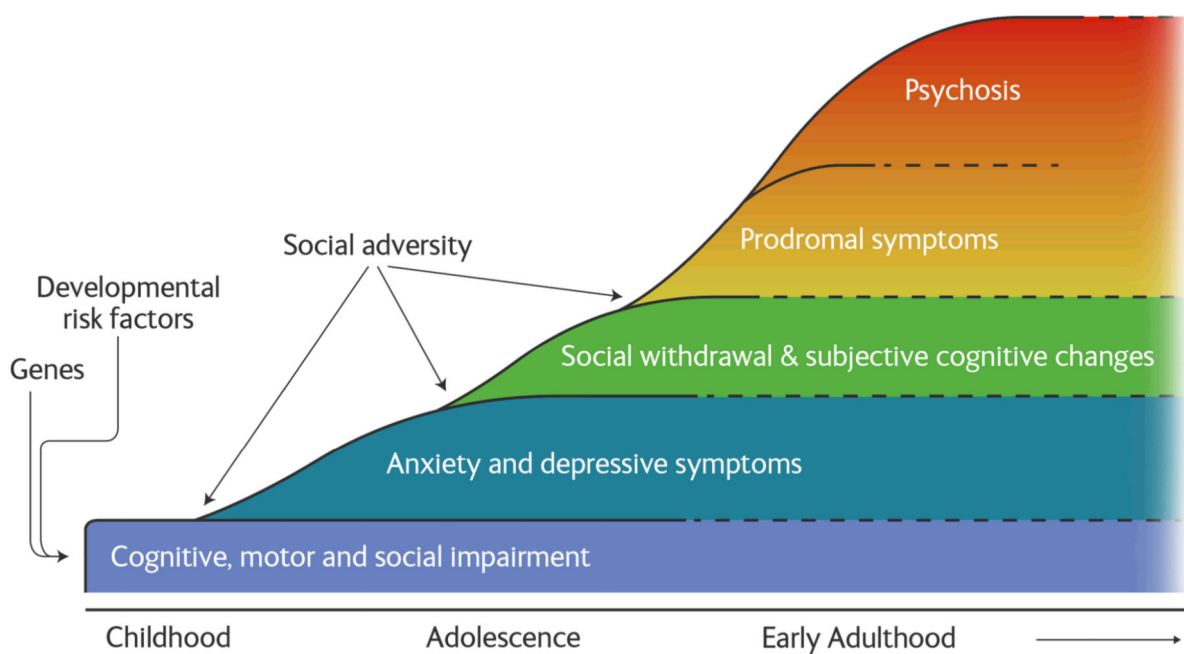


図1. 症状の進行と主な危険因子を示す統合失調症への軌跡

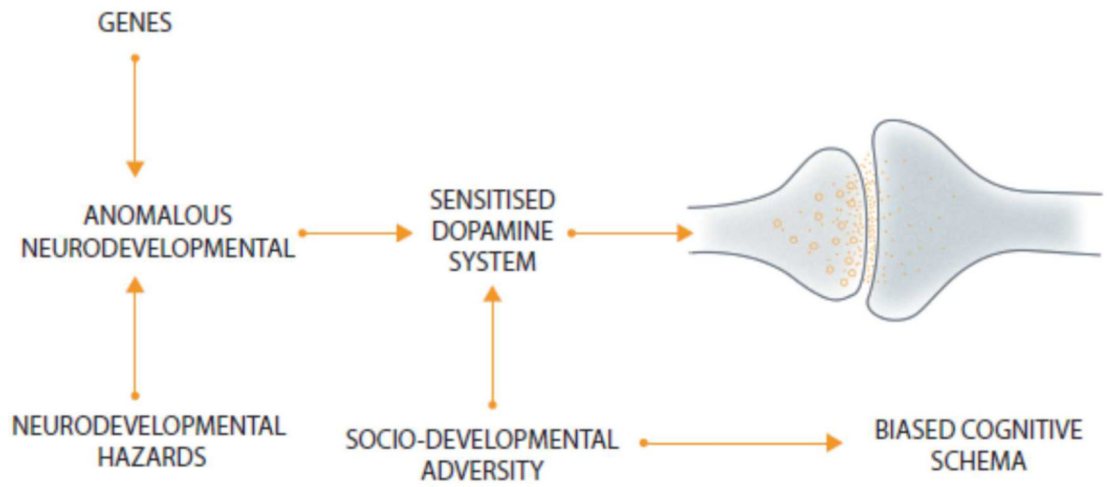


図2. 精神病の神経発達および社会発達リスク因子がドーパミン系と認知スキーマに与える影響

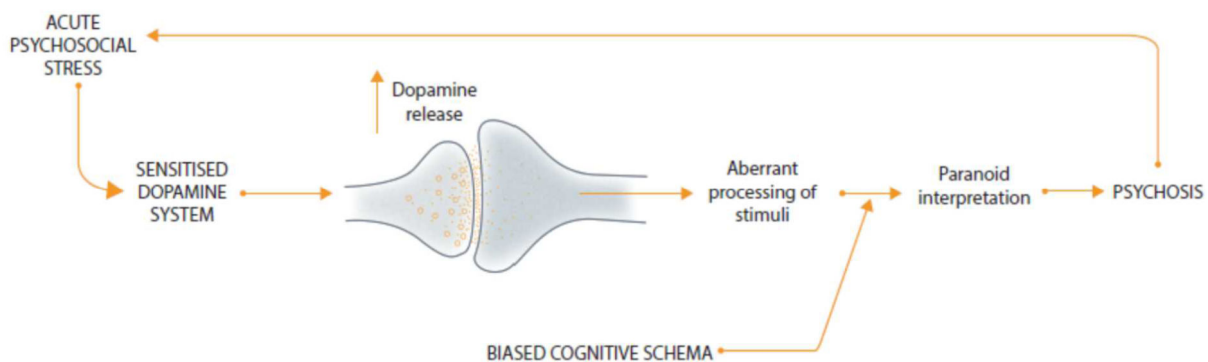


図3. 急性ストレス、ドーパミン機能不全、偏った認知スキーマの相互作用を示す精神病発症モデル

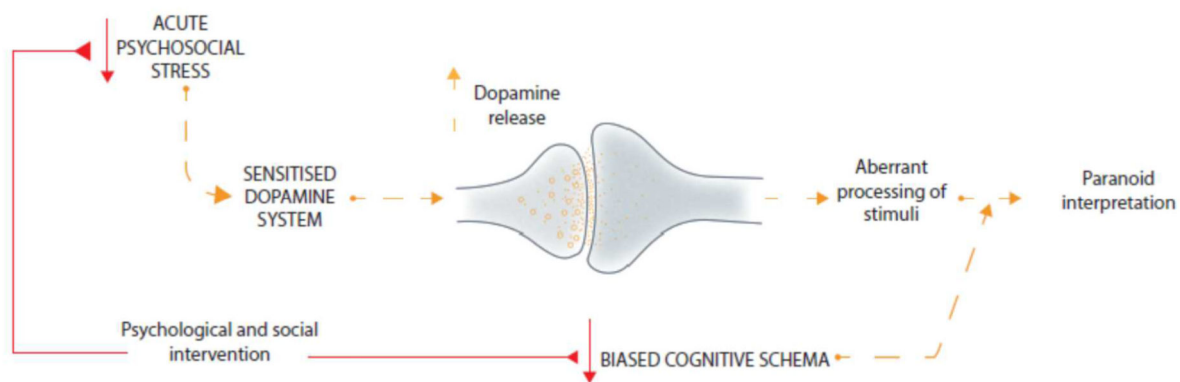


図4. 精神病を予防するために心理社会的介入が作用する可能性のある場所