

特 集

—脳研究の最前線—

統合失調症におけるトランスレーショナルリサーチの 現状と今後の展開

獨協医科大学 先端医科学統合研究施設 先端医科学研究センター 認知・記憶研究部門

有銘 預世布

Key Words : 統合失調症, トランスレーショナルリサーチ, 中間表現型, 神経オシレーション

はじめに

平成 29 年, 日本学術会議臨床医学委員会 脳とこころ分科会「精神・神経疾患の治療法開発のための産官学連携のあり方に関する提言」に, 認知症, うつ病などの精神・神経疾患は, 健康・生活被害指標でみると, がん, 循環器疾患より上位に位置づけられ, 介護負担, 自殺, 休職などによる社会保障費の増加, 生産労働人口減少などによる社会経済的損失は甚大であり, 国家基盤に関わる深刻な課題となっている. これら精神・神経疾患の根本的治療法の開発が強く望まれているが, むしろ欧米の巨大製薬企業 (メガファーマ) は向精神薬開発から撤退している. その要因は, 病態解明が不十分で, 客観的診断法がなく, 治療効果を反映するバイオマーカーが特定されていないため, 薬剤開発の成功率が低く, 投資した開発費が回収できないことにある, と極めて困難な現状が示され, Nature 誌でも同様の危惧が提唱されている¹⁾. この局面を打開するためには, 臨床研究者が見出した有望なトランスレーショナル脳・行動指標を, 基礎研究者が動物モデルにおいて詳細に検証し, 再度現実的な形で臨床研究者にフィードバックして介入効果を検証するトランスレーショナルリサーチが必要であり, それによって創薬の新しい潮流を生み出すことが強く期待される.

1. 統合失調症における現状

統合失調症は罹患率が約 1% で, 幻覚・妄想などの陽性症状, 感情の平板化・意欲や社会性の低下などの陰性症状と, 記憶, 注意, 実行機能などにおける顕著な認知機能障害を主徴とする精神疾患である. 治療薬として処方されている抗精神病薬 (全ての薬剤に共通してドーパミン D2 受容体阻害作用がある) は陽性症状には有効性

を発揮するものの, 陰性症状や認知機能障害にはほとんど有効性を持たない. 疾病の重要性の指標として WHO 等が使用している障害調整生命年 (DALY) によると, 先進国では統合失調症を含めた精神疾患が最も多く, 先進国では疾患が引き起こす生活障害の程度において, 統合失調症の急性期が最大であることが報告されている²⁾.

以前から統合失調症は, 何らかの遺伝要因と環境要因を背景に, 非特異的な前駆状態がしばらく続いた後, 思春期・青年期のある時点で幻覚・妄想 (陽性症状) が比較的急性のエピソードとして出現すると考えられてきた. 遺伝要因として, 統合失調症では一卵性双生児の一致率が 50% と強い遺伝的傾向があることが以前からわかっていたが, ここ 10 年以内くらいの遺伝学的技術とその解析手法の目覚ましい発展から, 統合失調症患者 (36,989 名) と対照群 (113,075 名) でのゲノムワイド関連解析 (GWAS) 結果によって 108 の遺伝子座で 128 の独立した関連 single nucleotide polymorphisms (SNPs) が報告されるなどポリジーンの性質が具体的に証明されてきている³⁾. また, 一卵性双生児の一致率が 50% ということを別の観点から見ると, 塩基配列が同じでも他の要因によって発症に至らない可能性があるということである. その中で, 近年統合失調症のリスク要因・保護要因に関する大規模メタ解析のアンブレラレビューによって, 発症前の前駆期状態にある超ハイリスク群に加えてエスニックマイノリティや都市生活度など心理社会的ストレスによる影響が強いと想定される要因が重要な環境的リスク・保護要因であることが明らかになってきた⁴⁾. このように, 統合失調症は遺伝要因と環境要因の相互作用の中で発症し, 病因・病態が複雑なため, 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

表1 統合失調症の診断基準 (DSM-5)

(A)	以下のうち2つ(またはそれ以上)、各々が1ヶ月間ほとんどいつも存在する。これらのうち少なくとも一つは1か2か3である。 1. 妄想 2. 幻覚 3. まとまりのない発語(例: 頻繁な脱線または減衰) 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、意欲欠如)
(B)	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つ以上の機能のレベルが病前に獲得していた水準より著しく低下している(または、小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない)。
(C)	障害の持続的な徴候が少なくとも6ヶ月間存在する。この6ヶ月の期間には、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ヶ月(または、治療が成功した場合はより短い期間)存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の兆候は陰性症状のみか、もしくは基準Aにあげられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形(例: 奇妙な信念、異常な知覚体験)で表されることがある。

(D, E, Fは除外条件)

*「DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル 原著: American Psychiatric Association 日本語版用語監修: 日本精神神経学会 監訳: 高橋三郎/大野 裕 訳: 柴矢俊幸/神庭重信/尾崎紀夫/三村將/村井俊哉, 医学書院, 2014.」より改変

がある。そこで、病態生理と合わせた患者層別マーカーでサブグループ化し、症状の重症度や治療効果の判定を可能とするマーカー(介入効果の指標)を確立することが1つの突破口となりうると考えられる。重要なことは、アンメットメディカルニーズ(有効な治療法がなく、かつ切望される医療ニーズ)に応えることである。

2. 陽性症状におけるトランスレーショナルリサーチの試み

「対象のないところに知覚が生じる」幻覚は全ての知覚で起きうる現象であり、幻視・幻聴・幻触など様々な感覚モダリティがある。統合失調症では、レビー小体型認知症における幻視やアルコール中毒症における小動物幻視などと異なり、患者の60~80%に認められるように圧倒的に幻聴が多い⁵⁾。ヒトにおける統合失調症がDSM-5の診断基準を元に陽性症状や陰性症状の有無やその期間などによって診断されているため(表1)、現状動物モデルにおいてはヒトと同様の基準で評価することが不可能である。マウスなどのげっ歯類以外に非ヒト霊長類においてさえも幻聴や妄想を評価することは現時点ではほとんど不可能に近い。これまで動物モデルにおいて陽性症状様行動の指標として頻繁に使用されてきた新規環境あるいは覚せい剤などの投薬時における自発運動量の増加は、統合失調症患者における幻聴・妄想などの臨床症状とは現象として大きく乖離していると考えられ、かつ非常に非特異的な行動でありヒトの自発運動と等価であるかも不明である⁶⁾。そのため、病態の解明や

病態に基づいた治療法の開発という観点からもバイオマーカーや中間表現型(精神疾患の診断が面接による主観的な体験などの評価に基づいていることから、より客観的に評価可能な生理学的変化を反映する指標。具体的には、脳画像や脳波、認知機能、神経生理学的所見など)の必要性、有効性が論じられている。

統合失調症患者では、脳内情報処理過程における感覚ゲート機構(感覚フィルター)に障害があり、不必要な情報のフィルタリングが行われず、その結果種々の精神症状が引き起こされると考えられている。誘発電位の一成分である聴性P50は、音刺激の提示のおよそ50ミリ秒後に出現する陽性電位であり、健常者では一定の間隔(500ミリ秒など)での連続音の2回目では1回目と比較して(ゲーティング比)P50のピーク振幅が減衰する(通常50%以下)が、統合失調症患者ではその減衰が小さいことが知られている。これは感覚フィルタリングの障害を反映していると考えられており、幻聴との関連が報告されている^{7~9)}。中でも、ヒトの音声言語を刺激に使用した研究では、統合失調症患者では左半球の聴覚野で音声に対するP50の抑制が減弱しており、幻聴が重症であればあるほど抑制が減弱していることが明らかになっている⁷⁾。さらに、治療抵抗性の幻聴を有する患者においては、幻聴の終了時よりも開始の方がP50のゲーティング比が有意に高くなり、幻聴発生時により大きな感覚ゲーティングの障害を示唆する報告もある⁹⁾。このように、P50などの誘発電位の解析手法は統合失調症の病態生理の理解やバイオマーカーの探索などに強力に

貢献してきたが、そのタイミング、極性、頭皮上の電位分布が種間で異なるため実験動物を用いた研究へのトランスレーションには注意が必要である¹⁰⁾。

脳波 (electroencephalography : EEG) や 脳磁図 (magnetoencephalography : MEG) に反映される脳活動として近年注目されているのが神経オシレーションである。周期性を持った皮質オシレーションは、その周波数帯域によって、 δ (1-4 Hz), θ (4-10 Hz), α (8-14 Hz), β (12-35 Hz), γ (35-90 Hz) などと分類される¹⁰⁾。重要なこととして、神経オシレーションは健常者や疾患群などヒトにおいてのみならずモデル動物においても記録可能であり、かつ定量的に評価できるため、基礎研究と臨床研究を繋ぐトランスレーショナルリサーチのツールとして近年有望視されている¹⁰⁾。その中で繰り返し報告されている現象として、統合失調症患者におけるガンマ帯域の神経オシレーションの異常がある。種々の周波数の聴覚刺激を提示すると、その音と一致した周波数の脳波が聴覚野で検出される聴性定常反応 (auditory steady-state response : ASSR) を用いると、特定の周波数の神経活動を人為的に賦活することができる。統合失調症患者では、40 Hz のクリック音によって賦活される 40 Hz の EEG, MEG パワーが減弱しており、各試行間での位相同期性 (phase-locking factor : PLF) も顕著に低下している¹¹⁻¹⁴⁾。興味深いことに、統合失調症患者において安静時の自発ガンマは健常者と差がなく、刺激と同期するガンマ活動は顕著に減少しているが、一方刺激中の背景活動としての自発ガンマ (刺激と同期していないガンマ活動) は左聴覚野で有意に増加しており、さらに、この刺激中の背景活動としての自発ガンマが高いほど幻聴が重症であることが明らかになっている¹³⁾。これは少なくとも統合失調症患者の聴覚野では外界からの音刺激に対して背景活動としての自発ガンマが異常に上昇し「騒々しく」活動することによって、結果として音刺激に対する同期性が低下していると考えられ、この背景活動としての自発ガンマの異常が幻聴の神経回路基盤の一端である可能性を示唆している。

大脳皮質におけるガンマ帯域の神経オシレーションの発生に特に重要と考えられているのが、カルシウム結合タンパク質であるパルプアルブミン (PV) を発現する抑制性インターニューロン (PV 陽性細胞) である^{10,15)} (図 1a)。PV 陽性細胞は周囲にある数百の興奮性神経細胞に抑制性のシナプスを形成し、それらの発火タイミングを調節するとともに、PV 陽性細胞同士が相互にギャップジャンクションを介して電氣的に結合することによって周期的に同期して発火する。Sohal らはマウスの前頭前野皮質の局所回路で PV 陽性細胞の活動をオプトジェ

ネティクス (光遺伝学) により人為的に抑制すると、in vivo でガンマ帯域オシレーションが低下し、一方 PV 陽性細胞の活動を駆動すると新たなガンマ帯域オシレーションを発生させることを示した¹⁶⁾。ガンマ帯域の神経オシレーションが感覚情報処理に直接影響を及ぼす例として、Cardin らは同じくオプトジェネティクスを用いてマウスのバレル皮質 (げっ歯類の一次体性感覚野の一領域で、1本1本のヒゲからの入力を処理する特徴的な単位構造を持つ) の PV 陽性細胞を様々な頻度 (8-200 Hz) で活動させると、ガンマ帯域の神経オシレーションが選択的に増大し、かつそのガンマ帯域への感覚入力タイミングがバレル皮質での誘発応答の振幅や活動精度を決定することを明らかにし、ガンマ帯域の異なるフェーズによって感覚情報処理が変化することを示した¹⁷⁾。さらに、Siegle らはマウスの触覚課題において、オプトジェネティクスでバレル皮質 2-3 層の PV 陽性細胞を選択的に 40 Hz で興奮させガンマ帯域の神経オシレーションを発生させると、触覚刺激の情報が限られたタイミングで興奮性神経細胞に到達した時のみ認知しにくい不明瞭な刺激の認知を改善させることを見出した¹⁸⁾。特に、ガンマ帯域の神経オシレーションには PV 陽性細胞の NMDA 受容体の寄与が知られている。PV 陽性細胞で NMDA 受容体の NR1 サブユニットを欠失させたマウスでは、刺激と同期するガンマ帯域オシレーションは低下しているが、自発活動としてのガンマ帯域オシレーションが異常に上昇している^{19,20)}。さらに、多くの PV 陽性細胞を含む抑制性インターニューロンで NR1 サブユニットを欠失させたマウスでは、40 Hz での聴性定常反応における一次聴覚野の誘発ガンマのパワー値と位相同期性の低下が認められている²⁰⁾。これらの現象は、統合失調症患者の幻聴と関連する神経オシレーションの異常が、PV 陽性細胞のような特定の局所回路の機能異常によってもたらされている可能性を示唆している^{21,22)} (図 1b)。これらの知見に合わせて、新たな試みとして、LC-MS/MS による死後脳サンプルのシナプトゾーム画分を用いた標的プロテオミクスによって、統合失調症患者の一次聴覚野でタンパク質レベルの発現変化を示す多くのシナプス関連分子が見出され、この領域において障害されている細胞や回路を同定するためのロードマップが提供されてきている²³⁾。

以上のように、神経オシレーションは種を超えて比較が可能であるため、幻聴などの幻覚や妄想などの統合失調症の陽性症状のような現時点でヒトでしか観察することができない現象に対してアドレスするためのトランスレーショナルアプローチとしての可能性を期待させる。

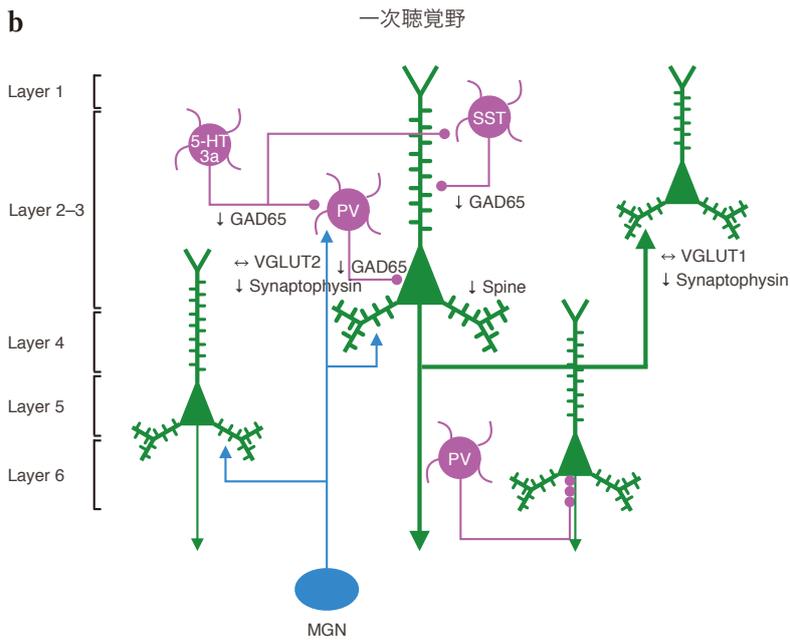
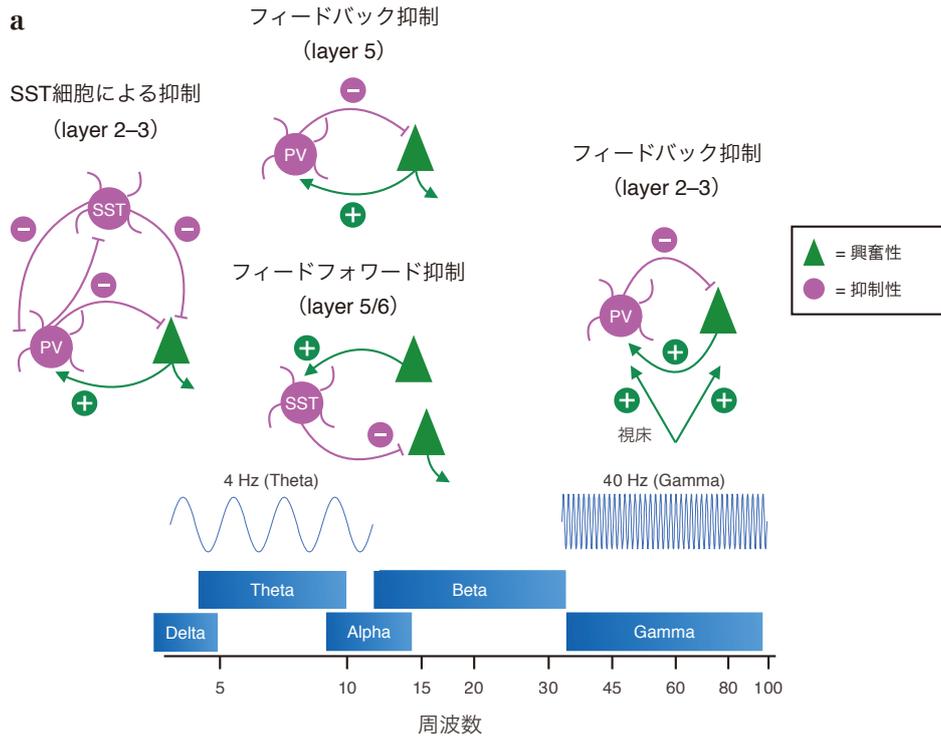


図1 神経オシレーションと統合失調症患者の一次聴覚野

a: 神経オシレーションの局所回路メカニズム. シータ帯域 (例えば, 4 Hz) の神経オシレーションは, ソマトスタチン (SST) 陽性細胞を中心とした抑制性神経細胞の局所回路と興奮性神経細胞から生成されると考えられている. ガンマ帯域 (例えば, 40 Hz) の神経オシレーションは, パルプアルブミン (PV) 陽性細胞が発火することによる興奮性の錐体細胞を一過性に抑制し, この抑制の減弱によって錐体細胞が興奮性入力によって発火する. この増強した興奮性入力によって再び PV 陽性細胞が発火するという繰り返しのフィードバック抑制により生じると考えられている.

b: 統合失調症患者の一次聴覚野における神経回路異常. 大脳皮質にある抑制性の GABA 作動性神経には大きく 3 つに分類され, 各々が PV, SST, セロトニン 3a 受容体 (5-HT3aR) を特異的に発現し, 興奮性神経細胞 (緑) と抑制性神経細胞 (マゼンタ) の発火を調節している. GAD65: グルタミン酸デカルボキシラーゼ 65 (神経終末に存在する GABA 合成酵素), MGN: 内側膝状体 (視床における聴覚の中継核), VGLUT1: 小胞性グルタミン酸トランスポーター 1 (主に大脳皮質, 海馬で発現), VGLUT2: 小胞性グルタミン酸トランスポーター 2 (主に視床で発現), synaptophysin: シナプス小胞膜タンパク質, ↓: decrease, ↔: no change

表2 MCCBを構成する認知機能検査と対応する実験動物における行動課題

認知機能領域	認知機能検査	実験動物での行動課題
注意/覚醒	連続遂行課題 (CPT-IP)	5-選択反応時間課題 Sarter 持続的注意課題 Lateralized 反応時間課題
処理速度	トレイルメイキングテスト: パート A 統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS): 符号課題 カテゴリー流暢性課題	嗅覚弁別課題
推論と問題解決	神経心理学的評価バッテリー (NAB): 迷路	Attentional set-shifting 課題 十字迷路 set-shifting 課題 Serial reversal acquisition paradigm
視覚学習と記憶	簡易視空間記憶テスト 改訂版 (HVLТ-R)	新規物体認識試験 バーズ迷路 モリス水迷路
ワーキングメモリー	ウェクスラー記憶検査第3版空間スパン (WMS-III) 語数整列 (LNS)	放射状迷路 (spatial) 空間スパン課題 (spatial) 匂いスパン課題 (non-spatial)
社会的認知	マイヤー・サロヴェイ・カルソー感情知能テスト (MDCEIT)	社会的相互作用課題 社会的認識課題
言語学習と記憶	ホプキンス言語学習テスト 改訂版 (HVLТ-R)	該当なし

* Young et al., Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics* (2009) より改変

3. 認知機能障害におけるトランスレーショナルリサーチの試み

統合失調症患者では、記憶、注意、実行機能などの認知機能の低下が発症する前から多くの患者に共通して存在し、横断的研究のメタ解析の結果から統合失調症の認知機能障害は発症に向かって悪化しないという結果が報告されている²⁴⁾。つまり、発症の前には認知機能障害が確立されていることを示唆している。この認知機能障害は自立した生活や社会復帰を妨げる大きな要因となっており、認知機能にフォーカスする最も重大な論理的根拠は、患者の機能的転帰には精神症状よりも認知機能が最も良い予後予測因子であると明らかになっていることである^{25~27)}。これまで統合失調症の治療では陽性症状の軽減とそれに付随した行動上の問題にフォーカスされてきたが、現代における治療のゴールは、患者の機能回復による機能的転帰の向上であり、社会でより良く生活していく、という社会復帰と言える。しかしながら、統合失調症の薬物療法の中心である抗精神病薬は、認知機能障害に対する効果がほとんどない。それゆえ、患者の機能的転帰の向上を目指した病態の解明と病態に根差した新たな治療戦略の開発を進めるため、トランスレーショナルな認知機能課題による基礎—臨床の橋渡し

研究の重要性が増してきている。

機能的転帰としての社会機能の評価が重要視されるようになり、米国では「統合失調症における認知機能改善のための測定と治療研究 (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: MATRICS)」プロジェクトによる MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) が開発されている²⁸⁾。そこでは、統合失調症患者で障害されている7つの認知機能領域 (注意/覚醒、処理速度、推論と問題解決、視覚学習と記憶、ワーキングメモリー、社会的認知、言語学習と記憶) を包括的に評価でき、既に治験で使用されている (日本語版である MCCB-J も開発されている)。

他方、臨床研究の現場で認知機能と介入効果の評価が確立されてきたのに対し、前臨床における新規の認知機能改善薬の評価には未だ問題が少なくない。特に問題なのは、その予測妥当性 (モデルでの薬物の実験結果がヒトでの改善効果を反映しているかどうか) の低さである。すなわち、動物実験では認知機能障害を改善する化合物がヒトでは改善作用を示さない。その原因として、げっ歯類の実験で用いられている行動課題が統合失調症患者で障害されている認知機能を的確に捉える評価系ではないなどが考えられている⁶⁾。そのため、MCCBの各

したマウスは社会的認識課題において、他個体のマウスへの接触の時間と頻度の低下による社会性の異常を示し、社会的認知に関する障害モデルとしての有用性も報告されている³³⁾。我々も遅延非場所合わせ課題を用いて空間 (spatial) ワーキングメモリーを解析したところ、PCP を慢性投与したマウスは遅延時間に依存しない形で正答率の低下というワーキングメモリーの障害を見出し、その責任領域の候補として内側前頭前野皮質内の前辺縁皮質 2-3 層 (ヒトのワーキングメモリーの中核と考えられている背外側前頭前野に類似したげっ歯類の脳領域) などを同定した³⁴⁾。さらに、このモデルマウスの前辺縁皮質 2-3 層における神経回路異常を探索したところ、興奮性神経細胞の樹状突起スパインの減少、小胞性グルタミン酸トランスポーター 1 (VGLUT1) を発現する他の皮質からの興奮性シナプスの減少、PV 陽性細胞から興奮性神経細胞の細胞体への抑制性シナプスの減少を見出し、PV 陽性細胞を含む局所回路における興奮性/抑制性神経バランス異常が示唆された (図 2)。これらの結果は、統合失調症の死後脳研究で繰り返し報告されている、背外側前頭前野皮質 2-3 層における樹状突起スパイン数の減少や PV 陽性細胞における異常³⁵⁾ と類似した神経回路異常を有している可能性を示唆しており、統合失調症における認知機能障害の神経回路基盤の一端が明らかになることが期待される。

4. 今後の展望

より妥当性の高い行動解析系と特定の神経回路活動の観察、及び操作を可能にする技術などの進展によって、げっ歯類を動物モデルとした研究が飛躍的に進み始めている。しかしながら、ヒトとげっ歯類の大脳皮質、とりわけ前頭葉皮質の発達の程度は大きく乖離しているため、統合失調症患者で障害されている高次な認知機能をげっ歯類でのみ評価することは困難である。そこで現在、本稿では紹介していないが、遺伝子改変マーマーセットなど非ヒト霊長類を利用したトランスレーショナル研究がより一層重要性を持って研究が開始されており、統合失調症を含む精神・神経疾患研究の試金石となろうとしている。

統合失調症患者における認知機能障害に対して未だ有効な治療戦略が提供されていない。この局面を打開するためには、臨床研究者が見出した有望なトランスレーショナル脳・行動指標を、基礎研究者が動物モデルにおいて詳細に検証し、再度現実的な形で臨床研究者にフィードバックして治療効果を検証するトランスレーショナルリサーチが必要であり、それによって患者が置かれた現況を変えうる創薬の新しい潮流を生み出すことが期待

されている。

文 献

- 1) Cressey, D : Psychopharmacology in crisis. *Nature News* 1-6, 2011.
- 2) Salomon JA, Vos T, Hogan DR, et al : Common values in assessing health outcomes from disease and injury : disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **380** : 2129-2143, 2012.
- 3) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C : Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* **511** : 421-427, 2014.
- 4) Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, et al : What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* **17** : 49-66, 2018.
- 5) Andreasen NC, Flaum M : Schizophrenia : the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* **17** : 27-49, 1991.
- 6) Pratt J, Winchester C, Dawson N, et al : Advancing schizophrenia drug discovery : optimizing rodent models to bridge the translational gap. *Nat Rev Drug Discov* **11** : 560-579, 2012.
- 7) Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, et al : Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia : a MEG study. *Schizophr Res* **117** : 61-67, 2010.
- 8) Smith DM, Grant B, Fisher DJ, et al : Auditory verbal hallucinations in schizophrenia correlate with P50 gating. *Clin Neurophysiol* **124** : 1329-1335, 2013.
- 9) Thoma RJ, Meier A, Houck J, et al : Diminished auditory sensory gating during active auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* **188** (125-131), 2017.
- 10) Javitt DC, Siegel SJ, Spencer KM, et al : A roadmap for development of neuro-oscillations as translational biomarkers for treatment development in neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2020.
- 11) Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, et al : Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **56** : 1001-1005, 1999.
- 12) Spencer KM, Niznikiewicz MA, Shenton ME, et al : Sensory-evoked gamma oscillations in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* **63** : 744-747, 2008.
- 13) Hirano Y, Oribe N, Kanba S, et al : Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*

- 72** : 813-821, 2015.
- 14) Thune H, Recasens M, Uhlhaas PJ : The 40-Hz Auditory Steady-State Response in Patients With Schizophrenia : A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **73** : 1145-1153, 2016.
 - 15) Womelsdorf T, Valiante TA, Sahin NT, et al : Dynamic circuit motifs underlying rhythmic gain control, gating and integration. *Nat Neurosci* **17** : 1031-1039, 2014.
 - 16) Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, et al : Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* **459** : 698-702, 2009.
 - 17) Cardin JA, Carlen M, Meletis K, et al : Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* **459** : 663-667, 2009.
 - 18) Siegle JH, Pritchett DL, Moore CI : Gamma-range synchronization of fast-spiking interneurons can enhance detection of tactile stimuli. *Nat Neurosci* **17** : 1371-1379, 2014.
 - 19) Carlen M, Meletis K, Siegle JH, et al : A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior. *Mol Psychiatry* **17** : 537-548, 2012.
 - 20) Nakao K, Nakazawa K : Brain state-dependent abnormal LFP activity in the auditory cortex of a schizophrenia mouse model. *Front Neurosci* **8** : 168, 2014.
 - 21) Javitt DC, Sweet RA : Auditory dysfunction in schizophrenia : integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci* **16** : 535-550, 2015.
 - 22) Parker EM, Sweet RA : Stereological Assessments of Neuronal Pathology in Auditory Cortex in Schizophrenia. *Front Neuroanat* **11** : 131, 2017.
 - 23) MacDonald ML, Garver M, Newman J, et al : Synaptic Proteome Alterations in the Primary Auditory Cortex of Individuals With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 1-10, 2019.
 - 24) Bora E, Murray RM : Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis : do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* **40** : 744-755, 2014.
 - 25) Green MF : What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* **153** : 321-330, 1996.
 - 26) Green MF, Kern RS, Braff DL, et al : Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia : are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* **26** : 119-136, 2000.
 - 27) McGurk SR, Mueser KT : Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment : a review and heuristic model. *Schizophr Res* **70** : 147-173, 2004.
 - 28) Marder SR, Fenton W : Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia : NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* **72** : 5-9, 2004.
 - 29) Young JW, Powell SB, Risbrough V, et al : Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacol Ther* **122** : 150-202, 2009.
 - 30) Jentsch JD, Roth RH : The neuropsychopharmacology of phencyclidine : from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **20** : 201-225, 1999.
 - 31) Scheggia D, Bebensee A, Weinberger DR, et al : The ultimate intra-/extra-dimensional attentional set-shifting task for mice. *Biol Psychiatry* **75** : 660-670, 2014.
 - 32) Cho KKA, Davidson TJ, Bouvier G, et al : Cross-hemispheric gamma synchrony between prefrontal parvalbumin interneurons supports behavioral adaptation during rule shift learning. *Nat Neurosci* **23** : 892-902, 2020.
 - 33) Brigman JL, Ihne J, Saksida LM, et al : Effects of Subchronic Phencyclidine (PCP) Treatment on Social Behaviors, and Operant Discrimination and Reversal Learning in C57BL/6J Mice. *Front Behav Neurosci* **3** : 2, 2009.
 - 34) Arime Y, Akiyama K : Abnormal neural activation patterns underlying working memory impairment in chronic phencyclidine-treated mice. *PLoS One* **12** : e0189287, 2017.
 - 35) Diemel SJ, Lewis DA : Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis* **131** : 104208, 2019.