

Schizophrenia and Cortical GABA Neurotransmission

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19118

【総説】

統合失調症と大脳皮質GABA伝達

Schizophrenia and Cortical GABA Neurotransmission

金沢大学大学院医学系研究科 脳情報病態学
(神経精神医学)

橋 本 隆 紀

1. はじめに

統合失調症は、各種の知覚、記憶そして情動など広汎な認知機能の低下を引き起こす。この認知機能障害に対しては、有効な治療法が無く、罹患者の自立および社会復帰を妨げる最大の要因となっており、その病態生理に基づいた治療法の開発が期待されている。統合失調症では、大脳皮質各領域の機能変化が認知機能の低下に寄与していることが想定されるが、その背外側前頭前野では、介在ニューロンによるGABA伝達の障害を示す所見が多く報告されており、この変化は介在ニューロンの一部に局在する。大脳皮質の介在ニューロンには、形態学および機能的に極めて多様な種類が存在するが、それらはカルシウム結合蛋白質や神経ペプチドなどの発現により、いくつかのグループに大別される。統合失調症におけるこれらのマーカー分子の系統的発現解析は、カルシウム結合蛋白質Parvalbuminや複数の神経ペプチドの発現低下を明らかにした。本総説では、統合失調症における、介在ニューロンによるGABA伝達の障害を示す所見について紹介し、その病態生理における意味について考えてみたい。

1) 統合失調症の認知機能障害とGABA伝達

統合失調症は、各種の知覚、記憶そして情動など広汎な認知機能の低下を引き起こす。統合失調症における認知障害のなかでも代表的なものが作業記憶と呼ばれる情報を一時的に保持し思考や行動に役立てる機能の低下である(Weinberger et al. 1986, Goldman-Rakic 1994)。作業記憶には、大脳皮質の背外側前頭前野(以後、前頭前野と略記)と呼ばれる領域が重要な役割を持つ(Goldman-Rakic 1995)。他の大脳皮質領域と同様に、前頭前野の神経回路は、グルタミン酸を興奮性伝達物質として用い、脳内の離れた領域へ軸索投射をする錐体ニューロンと、近隣のニューロンへGABAを介した抑制性シナプスを形成する介在ニューロンによって構成される。サルを用いた神経生理学的研究により、作業記憶において保持される情報は、前頭前野や関連する皮質領域における錐体ニューロンの持続的発火によってコードされることが示されてきた(Goldman-Rakic 1995)。一方で、作業記憶には、GABAを介した伝達も不可欠であることが示されている。例えば、前頭前野におけるGABA伝達の薬理的遮断により、作業記憶課題を行う能力が低下するとともに錐体ニューロンによる情報のコード化が損なわれる(Sawaguchi et al. 1989, Rao et al. 2000)。すなわち、介在ニューロンは錐体ニューロンの活動を調節することで、作業記憶における情報保持を支えている。

ところで、この介在ニューロンによるGABAを介したシナプス伝達の変化を示す所見が、統合失調症の死後脳を用いた研究により、数多く報告されている(Lewis et al. 2005)。GABAの

合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(Glutamic Acid Decarboxylase, GAD)には、分子量が67kDa(GAD67)と65kDa(GAD65)の2種類がある。これらは、正常の大脳皮質では、すべての介在ニューロンに存在し、GABAの合成を担っている。Akbarian等は、統合失調症の前頭前野で、GAD67を発現する細胞の数が減っていること、しかし介在ニューロンの数そのものには変化が無いことを報告し、一部の介在ニューロンにおいてGAD67の発現が検出限界以下に低下していることを示唆した(Akbarian et al. 1995)。Volk等は、さらに詳しい細胞レベルの解析を行い、大脳皮質の1層から5層にかけてGAD67を発現する細胞数が25%ほど減少していること、GAD67の発現が検出される細胞では、細胞当たりの発現量は正常レベルにあることを示した(Volk et al. 2000)(図1)。これらの結果は、統合失調症の前頭前野では、介在ニューロンの一部においてGABAの合成が低下し、GABA伝達が障害されていることを示す。統合失調症の前頭前野におけるGAD67の発現の低下は、上記の論文だけでなく、異なる脳サンプルを用いた数多くの研究が一致して報告しており、統合失調症の死後脳研究で最も再現性の高い所見とされている(Torrey et al. 2005)。ところで、大脳皮質の介

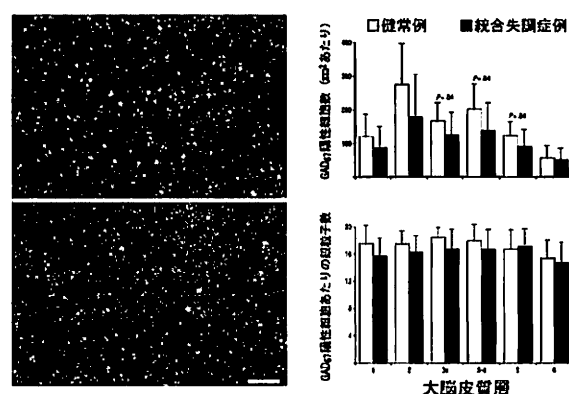


図1. 統合失調症の大脳皮質第3層におけるGAD67 mRNA陽性細胞の減少

右: GAD67 mRNAを発現する細胞は、in situ hybridization法により銀粒子の集積として検出される。正常例(上)では、GAD67 mRNA陽性細胞が多数認められるのに対し、性別・年齢・死後経過時間がマッチした統合失調症例(下)では減少している。高解像度の写真はVolk et al. 2000参照

左: 大脳皮質各層におけるGAD67陽性細胞の数(上)および陽性細胞あたりのGAD67 mRNAの発現量(下)。発現量は、陽性細胞あたりの銀粒子数として計測される。統合失調症では、皮質3-4層を中心に、GAD67陽性細胞の減少が認められる。一方で、どの層においても、陽性細胞あたりのGAD67の発現量には変化がない。(Volk et al. 2000より改変)

在ニューロンにはどのようなものがあり、統合失調症では、どのような介在ニューロンの機能が低下しているのでしょうか？

2) 介在ニューロンの種類

霊長類の大脳皮質には、形態学的に13種以上の介在ニューロンが存在する(Lund and Lewis 1993)が、それらは大きく分け3つのグループに分けることができる(Kawaguchi and Kondo 2002, Melchitzky and Lewis 2008)(図2)。第1のグループ(緑)は、カルシウム結合たんぱく質であるParvalbumin (PV)を発現する。これらは、錐体ニューロンの細胞体周囲へ抑制性のシナプスを形成する。細胞体周囲へのシナプス入力、ニューロンの発火を決定する軸索始起部の膜電位へ強力な影響を及ぼすので、PVニューロンは錐体ニューロンの発火(出力)のタイミングを制御すると考えられる。第2のグループ(青)は、神経ペプチドであるSomatostatin (SST)を発現する。SSTニューロンは、錐体ニューロンの樹状突起に抑制性のシナプスを形成する。錐体細胞の樹状突起には、他領域からの投射ニューロンが興奮性シナプスを形成する。SSTニューロンによるシナプスは、これらの興奮性入力を直接抑制することで、錐体細胞への入力を制御している。SSTニューロンの多くは、神経ペプチドNeuropeptide Y (NPY)も発現する。第3のグループ(赤)は、カルシウム結合たんぱく質Calretinin (CR)を発現する。これらは他の介在ニューロンへ抑制性のシナプスを形成する。介在ニューロンの多くは、錐体ニューロンに抑制性シナプスを形成するので、CRニューロンは錐体ニューロンの脱抑制を行っていると考えられる。PVニューロンおよびSSTニューロンは大脳皮質における介在ニューロンのそれぞれ4分の1に相当し、CRニューロンは、介在ニューロンの半分を占める。

3) PVニューロン障害とその機能的意味

前述のように、統合失調症の前頭前野では、一部の介在ニューロンでGABAを合成する酵素であるGAD67 mRNAの発現が検出限界以下に低下しているが、それはどのような介在ニューロンに認められるのか？この疑問に答えるため、介在ニューロングループの特異的マーカー分子のうち、まずPVとCRの発現解析が、統合失調症例と性別・年齢・死後経過時間がほぼ同じである正常対照例からなるペアを15組用いて行われた(Hashimoto et al. 2003)。正常例では、in situ hybridization法によりPV mRNAは主に3-4層を中心とした中間層に、CR mRNAは2-3層を中心とした表層に検出され(図3)、これはPVニューロンおよびCRニューロンの大脳皮質における分布と一致する。このmRNAの発現を各層にて定量し、正常例と統合失調症例の間で比較したところ、統合失調症では、1) PV mRNAの発現がその分布パターンを保ったまま、皮質3-4層で優位に減少していること、2) CR mRNAの発現には、どの層においても変化が認められないことが明らかになった(図3)。ところで、各ペアにおけるPV mRNAの発現低下と、GAD67 mRNAの発現低下の間には極めて強い相関($r=0.84$, $P<0.001$)が認められ、PVニューロンにおいてGAD67 mRNAの発現が低下していることが強く示唆された。さらに、PV mRNAとGAD67 mRNAの同時検出を試みたところ、正常例ではほぼすべてのPVニューロンがGAD67 mRNAシグナルを有するのに対し、統合失調症例ではPVニューロンの約半数においてGAD67 mRNAのシグナルが検出されないことが判明した。

PVニューロンによるGABA伝達の障害を示す死後脳所見は、PV mRNAやGAD67 mRNAの発現低下だけではない。GABA伝

達は、介在ニューロンのシナプス前終末から放出されたGABAが、シナプス後膜のGABA受容体に結合し、シナプス後ニューロンに抑制性シナプス電位を発生させることで担われる。シナプス間隙に放出されたGABAは、介在ニューロンのシナプス前終末に発現するGABA トランスポーター(GABA transporter 1, GAT1)により軸索終末へ再び取り込まれる。統合失調症では、

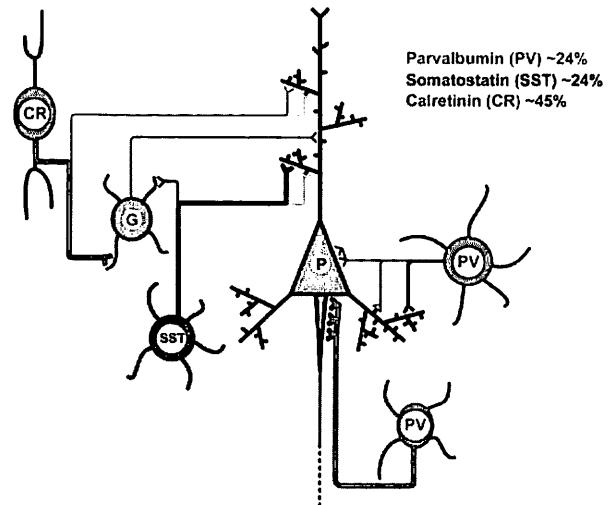


図2. 大脳皮質における介在ニューロンの種類

カルシウム結合タンパク質Parvalbuminを発現する細胞 (PV) は、錐体細胞(P)の細胞体周囲に抑制性シナプスを形成し、全介在ニューロンの25%を占める。一方、神経ペプチドSomatostatinを発現する細胞 (SST) は、錐体細胞の樹状突起に抑制性シナプスを形成し、全介在ニューロンの25%を占める。最後に、全介在ニューロンの半数を占めるCalretinin発現細胞 (CR) は、介在ニューロンにシナプスを形成する。

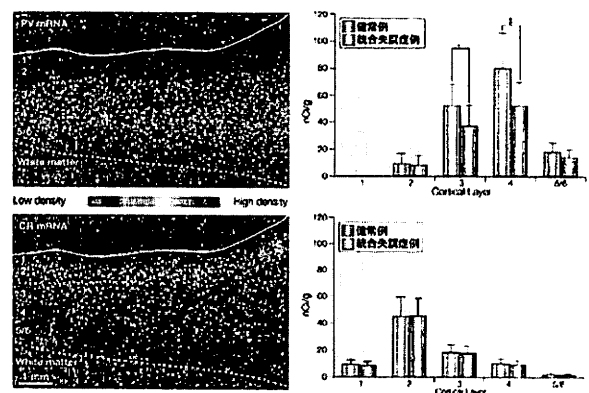


図3. PV mRNAおよびCR mRNAの発現と統合失調症における変化

左：正常例の前頭前野皮質におけるPV mRNA(上)およびCR mRNA(下)の発現。発現の相対的強さは、疑似カラー表示されている。PV mRNAは中間層(3・4層)に、CR mRNAは表層(2層および3層の表層)に発現している。

右：各層におけるmRNA発現の比較。PV mRNA(上)の発現は、皮質3・4層において、統合失調症で有意に低下していたのに対し、CR mRNA(下)の発現には、どの層においても変化がなかった。カラー版はLewis et al. 2005参照 (Lewis et al. 2005より改変)

PVニューロン的一种であるシャンデリア細胞のシナプス前終末におけるGAT1の発現低下(Pierri et al. 1999), さらにシャンデリア細胞のシナプスを受ける錐体ニューロン軸策起始部におけるGABA-A受容体サブユニットの発現増加などの所見が得られている(Volk et al. 2002). GAT1の発現低下はシナプス間隙における有効GABA濃度を上昇させ, シナプス後膜における受容体の発現増加はGABAに対する感受性を高める効果がある. すなわちこれらの変化は, GAD67の発現欠損によるPVニューロンからのGABA放出の低下に対する代償作用を反映すると考えられる.

以上の所見は, 統合失調症の前頭前野において, PVニューロンによるGABA伝達に障害があることを示している. それでは, PVニューロンの変化がどのように認知機能の障害をもたらすのか?げっ歯類やサルなどの動物脳を用いた解剖学的解析は, 1) ひとつのPVニューロンが200以上の錐体ニューロンの細胞体周囲へシナプスを形成すること(Peters 1984), 2) 多数のPVニューロン同士がシナプス結合で相互に結ばれネットワークを構成していること(Kisvárdy et al. 1993)などを明らかにした. このようなPVニューロンの解剖学的特性および電気生理学的特性に基づいたコンピュータモデリングにより, PVニューロンネットワークが γ 帯域(30-100Hz)の周波数で同期して活動(発火)し, さらに多数の錐体ニューロンの発火のタイミングも同期させることで, 大脳皮質における γ 帯域(30-100Hz)における周期的活動(γ 帯域オシレーション)を形成することが報告されている(Bartos et al. 2007). 大脳皮質の γ 帯域オシレーションは, 前頭前野機能をふくむ多様な認知機能課題によって誘導され, 高次機能のための皮質情報処理を反映すると考えられている. すなわち, 統合失調症の前頭前野におけるPVニューロンによるGABA伝達の低下は, γ 帯域オシレーションの異常を介して, 作業記憶の障害に寄与することが推定される. これ

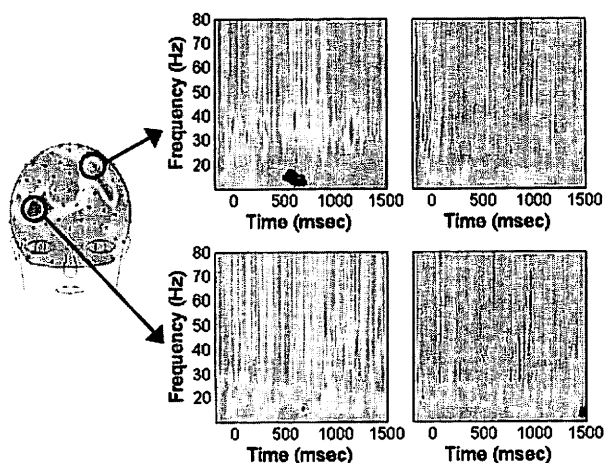


図4. 前頭前野に依存した認知課題遂行中の γ 帯域オシレーションと統合失調症における変化
左: 作業記憶を基にした認知記憶課題の遂行中に γ 帯域オシレーションの有意な増加が認められた前頭部EEGセンサーの位置. 中央: 正常例において, これらのセンサーで検出される γ 帯域オシレーションのパワーの有意な増加. 右: 帯域オシレーションのパワー増加は統合失調症で抑制されている. 暖色はパワーの増加, 寒色は減少をしめす. カラー版はCho et al. 2006参照 (Cho et al. 2006より改変)

を裏付けるように, 最近の脳波や脳磁図を用いた研究により, 統合失調症罹患者において, 前頭前野依存性の認知機能に伴って誘導される γ 帯域オシレーションの減弱が報告されている(Cho et al. 2006)(図4).

3) SSTニューロン障害とその機能的意味

統合失調症の前頭前野でのGAD67陽性ニューロンの減少(GAD67が検出限界以下に低下したことによる)は, PVニューロンが分布する大脳皮質の3-4層において顕著かつ有意であり(図3), PVニューロンにおけるGAD67の発現欠損とつじつまが合う. しかしながら, GAD67陽性ニューロンの減少は, 3-4層だけではなく, 2層から5層まで幅広く認められる(図1). すなわち, 統合失調症において認められるGAD67陽性ニューロンの減少は, PVニューロンのみでは, 説明できない. そこで, PVニューロン以外の介在ニューロンの変化を調べるために, 介在ニューロンのマーカー分子やGABA伝達を担う分子の発現が, カスタムメイドの高感度DNAマイクロアレイにより調べられた(Hashimoto et al. 2008). この解析では, これまでも繰り返し報告されてきたGAD67 mRNAやGAT1 mRNAの発現の減少が再現されたほか, SST, NPYなどの神経ペプチドをコードするmRNAの発現低下が検出され(表1), real-time PCR やin situ hybridizationなど別の方法でも確認された(図5). 興味深いことに, SSTとNPYの発現変化にはきわめて強い相関($r=0.81$ $P<0.001$)がみとめられ, さらに, それぞれの神経ペプチド発現の変化とGAD67発現の変化には, 多重検定補正後も有意である強い相関が認められた(SST-GAD67: $r=0.71$ $P<0.005$, NPY-GAD67: $r=0.72$ $P<0.004$). このような相関は, SST, NPY, さらにGAD67がSSTニューロンにおいて発現低下していることを示唆する所見と言える. SSTの発現パターン(図5)からもわかるように, SSTニューロンは, 大脳皮質2層そして5・6層に多く分布するので, これらのニューロンにおけるGAD67の発現欠損は,

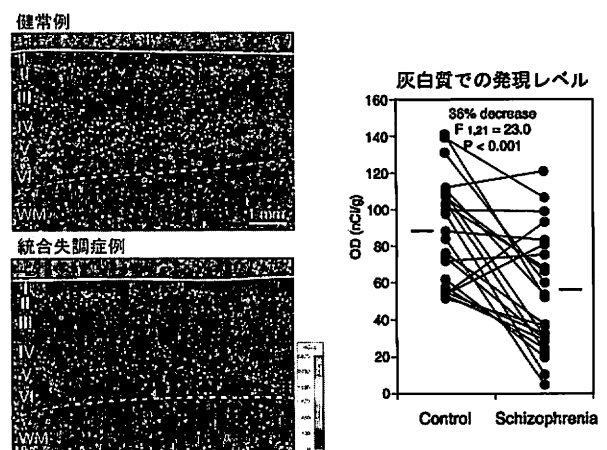


図5. マイクロアレイにて検出されたSomatostatin神経ペプチド発現変化のin situ hybridization法による確認
マイクロアレイ解析で用いられた14ペアを含む23ペアを用いた. 正常例の前頭前野皮質では(左), SST mRNAは, 2層, 3層の上部, 5層, そして6層の上部に発現が認められる. これらの発現は, 統合失調症例(中央)で低下していた. 右のグラフは23ペアにおける発現の比較の結果を示す. (Hashimoto et al. 2008より改変)

PVニューロンでは説明のつかない2層および5層におけるGAD67陽性ニューロンの減少に対応していると考えられる。

SST mRNA発現の皮質各層ごとの解析では、2層と3層上部を含む表層および5・6層を含む深層で発現レベルがもっとも高く、統合失調症における変化も著しくかった(Morris et al. 2008)。これらの層におけるSSTニューロンの代表的なものとして、NPY陽性でもあるMartinotti細胞がある。このニューロンは、上行性の軸索を皮質1層へ送り、錐体ニューロンの末端樹状突起にシナプスを形成する。ラットを用いた電気生理学的解

表1. DNAマイクロアレイにより検出されたGABA伝達を担う機能分子の発現変化
統合失調症の前頭前野において発現が低下しているGABA関連遺伝子の発現変化の度合い (ALR:統合失調症例/正常対照例の比の自然対数,% change:正常対照例からの変化率) を、student t-testによるP値とともに表示した。

Gene (Symbol)	ALR**	% change	P
somatomedin (SST)	-0.665	-37.0	0.028
GABA A receptor, alpha 1 (GABRA1)	-0.521	-30.3	0.003
GABA A receptor, delta (GABRD)	-0.512	-29.9	0.026
neuropeptide Y (NPY)	-0.462	-27.4	0.028
cholecystokinin (CCK)	-0.462	-27.4	0.007
membrane GABA transporter 1 (GAT1)	-0.458	-27.2	0.011
glutamate decarboxylase 1,67kDa (GAD67)	-0.411	-24.8	0.006
GABA A receptor, gamma 2 (GABRG2)	-0.387	-23.5	0.029
GABA A receptor, alpha 4 (GABRA4)	-0.317	-19.7	0.039
GABA A receptor, beta 3 (GABRB3)	-0.312	-19.5	0.026

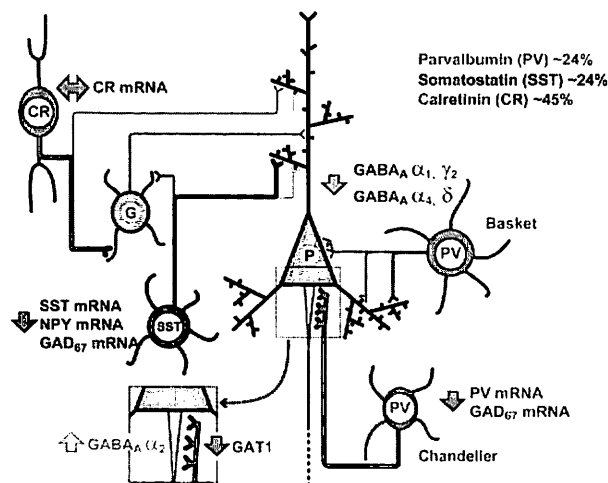


図6. 統合失調症の前頭前野におけるGABA伝達の変化
統合失調症の前頭前野では、Parvalbumin (PV) および Somatomedin (SST) を発現する介在ニューロンにおいて、これらのマーカー分子の発現とともに、GABA合成酵素であるGAD67やGABAトランスポーター(GAT1)の発現が低下している。一方で、介在ニューロンを抑制することで、錐体ニューロンを脱抑制する機能を持つCalretininを発現する介在ニューロン(CR)には、顕著な変化は認められない。Parvalbumin陽性ニューロンによるGABA伝達の低下は、それに対する代償と考えられるGABA-A受容体のサブユニットの発現増加を伴っている。さらに、最近のDNAマイクロアレイを用いた研究から、GABA-A受容体を構成する各種サブユニットの発現低下が示唆されている。(Hashimoto et al. 2008より改変)

析にて、錐体ニューロンの高頻度発火が、Martinotti細胞の亢奮性の増強を介し、周囲の別の錐体ニューロンへの興奮性シナプス入力を抑制することが示された(Silberberg and Markram 2007)。このようなMartinotti細胞の特性は、作業記憶において、必要な情報を選択的に保持しつつ不要な情報を遮断する機能を担っているとされる(Wang et al. 2004)。すなわち、SSTニューロンによるGABA伝達障害は、統合失調症の罹患者で認められる重要な感覚情報へ選択的に注意を向ける機能(Sensory Gating)の低下(Silver and Feldman 2005)を介して、作業記憶障害に寄与していると考えられる。

SSTニューロンも、PVニューロンと同様に、互いにシナプス結合で結ばれ、ネットワークを形成する。SSTニューロンネットワークは、 θ 帯域(4-7Hz)で同期した活動をする(Gibson et al. 1999, 2005)。この活動は周囲の錐体ニューロンにも θ 帯域における膜電位の変化を生じ、 θ 帯域における周期性皮質活動の形成に重要な役割をもっていることが示唆されている(Beierlein et al. 2000)。作業記憶課題では、前頭前野と後方感覚領域の間で θ 帯域において同期した活動が捉えられており、保持されるべき情報の選択(Sensory gating)に重要な役割を持つことが提唱されている(Raghavachari et al. 2001, Lee et al. 2005)。すなわち、SSTニューロンによるGABA伝達の障害は、大脳皮質における θ 帯域での周期性活動の形成障害をもたらすことで、作業記憶障害に寄与していることが想定される。実際に、統合失調症罹患者において、作業記憶課題遂行時に前頭部に誘導される θ 帯域周期性活動の低下が報告されている(Schmiedt et al 2005)。

4) おわりに

以上、統合失調症の前頭前野では、介在ニューロンのサブグループのマーカーであるPVおよびSSTの発現が、GABA合成酵素であるGAD67の発現とともに低下しており、PVニューロンおよびSSTニューロンによるGABA伝達の障害が示唆される。これらのニューロンは、大脳皮質における錐体細胞の活動を出力および入力レベルで調節し、さらに認知機能に重要な役割をもつとされる γ 帯域あるいは θ 帯域におけるオシレーションの形成を担う。すなわち、これらの細胞によるGABA伝達の障害は、大脳皮質における情報処理やオシレーション形成などを阻害することで、作業記憶などの認知機能の低下に寄与しているものと考えられる。

一方、シナプス後部に発現しGABA伝達を伝えるGABA受容体の各種サブユニットの発現低下も、上記のDNAマイクロアレイによる解析などから報告されている。すなわち、統合失調症では、GABAを伝達物質として放出する介在ニューロンのみならず、シナプス間隙に放出されたGABAを受け取るシナプス後ニューロンにおいても、そのGABA伝達に障害がある可能性が高い。

参考文献 (引用順)

- 1) Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 114-124.
- 2) Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6: 348-357.
- 3) Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. Neuron 1995; 14: 477-85.

- 4) Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Delayed response deficits produced by local injection of bicuculline into the dorsolateral prefrontal cortex in Japanese macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1989; 75: 457-469.
- 5) Rao SG, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Destruction and creation of spatial tuning by disinhibition: GABAA blockade of prefrontal cortical neurons engaged by working memory. *J Neurosci* 2000; 20: 485-494.
- 6) Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-324.
- 7) Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney Jr WE et al. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258-266.
- 8) Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 237-245.
- 9) Torrey EF, Barci BM, Webster MJ, Bartko JJ, Meador-Woodruff JH, Knable MB. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 252-260.
- 10) Lund JS, Lewis DA. Local circuit neurons of developing and mature macaque prefrontal cortex: Golgi and immunocytochemical characteristics. *J Comp Neurol*. 1993; 328: 282-312.
- 11) Kawaguchi Y, Kondo S. Parvalbumin, somatostatin and cholecystokinin as chemical markers for specific GABAergic interneuron types in the rat frontal cortex. *J Neurocytol* 2002; 31: 277-287.
- 12) Melchitzky DS, Lewis DA. Dendritic-targeting GABA neurons in monkey prefrontal cortex: Comparison of somatostatin- and calretinin-immunoreactive axon terminals. *Synapse* 2008; 62: 456-65.
- 13) Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri, JN, Sun Z, Sampson AR, and Lewis DA. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 2003; 23: 6315-6326.
- 14) Pierri JN, Chaudry AS, Woo T-U, Lewis DA. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999 156:1709-1719.
- 15) Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, Auh S, Sampson AR, Lewis DA. Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2002; 12: 1063-1070.
- 16) Peters A in *Cerebral Cortex Vol.1* (eds Jones EG and Peters A) 361-380 (Plenum, New York, 1984)
- 17) Kisvárdy ZF, Beaulieu C, Eysel UT. Network of GABAergic large basket cells in cat visual cortex (area 18): implication for lateral disinhibition. *J Comp Neurol*. 1993 15; 327: 398-415.
- 18) Bartos M, Vida I, Jonas P: Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 45-56.
- 19) Cho RY, Konecky RO, Carter CS: Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 19878-19883.
- 20) Hashimoto, T, Arion, D, Volk DW, Mirnics K, and Lewis, DA: Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 147-161.
- 21) Morris HM, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations in somatostatin mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia, *Cerebral Cortex* 2008 [Epub ahead of print]
- 22) Silberberg G Markram H. Disynaptic inhibition between neocortical pyramidal cells mediated by Martinotti cells. *Neuron* 2007; 53: 735-746.
- 23) Wang XJ, Tegnér J, Constantinidis C, Goldman-Rakic PS. Division of labor among distinct subtypes of inhibitory neurons in a cortical microcircuit of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 1368-73.
- 24) Silver H, Feldman P. Evidence for sustained attention and working memory in schizophrenia sharing a common mechanism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005; 17: 391-398.
- 25) Gibson JR, Beierlein M, Connors BW. Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 1999; 402: 75-79.
- 26) Gibson JR, Beierlein M, Connors BW. Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4. *J Neurophysiol* 2005; 93: 467-480.
- 27) Beierlein M, Gibson JR, Connors BW. A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nature Neuroscience* 2000, 3: 904-910.
- 28) Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS, Caplan JB, Kirschman MP, Bourgeois B, Madsen JR, Lisman JE. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci* 2001; 21: 3175-3183.
- 29) Lee H, Simpson GV, Logothetis NK, Rainer G. Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. *Neuron* 2005; 45: 147-156.
- 30) Schmieidt C, Brand A, Hildebrandt H, Basar-Eroglu C. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 25: 936-947.