

20083305/A

厚生労働科学研究 研究費補助金
こころの健康科学研究事業

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と
適切な治療・予防法の選択への応用についての研究

(課題番号 H20 - こころ - 一般 - 001)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福 田 正 人

(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成21年(2009)年3月

厚生労働科学研究 研究費補助金
こころの健康科学研究事業

【課題番号 H20-こころ-一般-001】

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と
適切な治療・予防法の選択への応用についての研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

平成21年(2009)年3月

研究代表者 福田 正 人
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

目次

I. 総括研究報告書	
研究代表者 福田 正人	1
II. 分担研究報告書	
臨床神経生理からみた統合失調症の臨床病期	17
福田 正人	
①病期の異なる統合失調症患者、双極性障害患者、健常者の脳灰白質体積の比較	27
②脳磁気共鳴画像を用いた統合失調症患者と健常者の判別分析	
針間 博彦	
「臨床病期」概念に基づく統合失調症の認知機能評価	30
住吉 太幹	
脳機能画像研究	34
笠井 清登	
光トポグラフィ装置を用いた脳機能発達の測定	40
檀 一平太	
多施設共同研究に向けた共通画像解析システム開発	44
大西 隆	
MRI	49
山末 英典	
血液中の生体内物質の測定に関する研究	52
橋本 謙二	
III. 業績一覧	59
IV. 研究成果の別刷	69

I . 総括研究報告書

脳画像にもとづく精神疾患の「臨床病期」概念の確立と
適切な治療・予防法への応用についての研究

研究代表者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野・准教授）

研究要旨

臨床病期についての世界的な研究状況を調査し、事象関連電位についての研究はこの1~2年に報告されるようになってきたが、脳画像についての研究はほとんど見られないことを明らかにした。そこで、脳画像研究の成果のすみやかな臨床応用を可能とする汎用システムを確立した。①MRIについては、画像解析ソフトの設定がすべてなされているDVD1枚のLinuxシステムを開発し、利用者が撮像したMRI画像解析にすぐにとりかかれる環境を構築した。②NIRSについては、そのデータを補助的撮像なしに標準脳座標系に表現し、fMRIに用いられる4種類の代表的解剖アトラスと対応化させるシステムを実現した。さらに、NIRSデータを関心領域(ROI)ごとに割り当て、チャンネルではなく、ROIベースで解析する手法を開発した。

このように確立したシステムを利用して、統合失調症患者について臨床病期ごとの検討を行い、以下の4点の成果を得た。①認知機能研究：36名を対象にBACS-J（日本語版BACS）により評価した認知機能については、言語性記憶の障害は病期にかかわらず認めるが、言語流暢性の障害は病期により異なる傾向を認めた。②MRI研究：134名を対象にMRIにより評価した灰白質体積については、両側のシルビウス裂周辺の島回・下前頭回・上側頭回の体積減少はいずれの病期にも共通するが、前頭前野の内外側や側頭葉の広範な領域の体積減少は病期の進行とともに拡大した。③NIRS研究：55名を対象にNIRSにより評価した前頭葉機能については、全般的社会機能レベルGAFとの強い正の相関、精神病未治療期間DUPとの負の相関を認めた。④ERP・MEG研究および生体内物質研究：脳磁図MEGにおけるミスマッチMMN磁場により評価した注意機能については、NMDA受容体グリシン結合部位の内因性アゴニストであるMMNがd-serineの血漿中濃度の関連を見出した。

さらにこれらの研究成果にもとづき先進医療への申請を行い、2009年4月より「光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が承認となった。これは精神科としては初めての先進医療であり、またNIRSの診療応用としても世界で初めての成果である。

分担研究者

- 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科 神経精神医学分野 准教授）
針間博彦（都立松沢病院 精神科 医長）
住吉太幹（富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学分野 准教授）
笠井清登（東京大学大学院医学研究科 精神医学分野 教授）
檀一平太（農業食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 主任研究員）
大西 隆（国立精神・神経センター精神保健研究所 心身医学研究部 協力研究員）
山末英典（東京大学大学院医学研究科 精神医学分野 准教授）
橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター 神経科学分野 教授）

A. 研究目的

慢性の身体疾患については、検査結果にもとづいて病期を区別し、その病期ごとに適切な医療を選択することが定式化されている。同じように慢性疾患である統合失調症や双極性障害について、そうした「臨床病期 clinical staging」の概念が確立できなかったのは、病期判定のための臨床検査が実用化できていなかったためである。脳構造画像（磁気共鳴画像 MRI）・脳機能画像（近赤外線スペクトロスコピー NIRS）・神経生理画像（事象関連電位 ERP）などの発展・普及を踏まえて、それら検査所見を利用することで精神疾患についての臨床病期概念を確立し、それぞれの臨床病期に適切な治療・予防法の選択と計画立案に応用することが本研究の目的である。

臨床家が漠然と感じているこうした精神疾患についての臨床病期という考え方は、統合失調症の発症予防をめぐる最近になりようやく明確化されたもので（McGorry ら 2006）、この概念を診療に生かすことで精神医療のおおきな改善が図れるものと期待できる。具体的には、

統合失調症の状態像を、0 期（発症のリスクがある）、1 期（診断には至らない軽度の症状）、2 期（初回エピソード）、3 期（発症後の不完全寛解や再発）、4 期（重篤・遷延）などの 8 段階に分けるものである。これまで研究者の念頭にあったことを、個々の患者ごとに、しかも患者や家族にもわかりやすい形で示すことができる。統合失調症を早期に診断し、臨床病期ごとに適切な治療を提供するうえで意義が大きく、予後の改善に役立つと考えられる。

病因・病態研究として行われることの多い精神疾患についての脳画像研究の成果をこの臨床病期の判断に応用して、治療・予防法の選択と計画立案の判断における実用検査として確立しようとする点が本研究の目的である。研究代表者と研究分担者はこれまで、精神疾患についての NIRS・MRI・ERP 研究を実施して、病因・病態についての検討を行うとともに、実用的な標準的検査法としても確立してきた（例えば、「近赤外線スペクトロスコピー NIRS による統合失調症と感情障害の補助診断」精神医学 49:231, 2007）。こうした方法にもとづく検査を、受診者が

らランダムに選択した患者を対象に実施し、その結果を臨床評価・認知機能評価（神経心理研究）と組み合わせることで、リスク期・前駆期・進行期などの臨床病期を判断できる所見を明らかにすることを達成目標とする。

また、近年実用化してきている成長因子・神経栄養因子など生体内物質の血中濃度測定をこれらと組み合わせることで、脳画像検査所見の背後にある脳内物質の変化を探るための指標としての有用性について検討を行う。さらに、研究期間内に複数回の縦断的検査が可能な患者については、選択した治療・予防法の効果との関連について検討を行い、臨床病期に応じた治療・予防法選択の有用性について検証する。

B. 研究方法

(1)精神疾患における「臨床病期」についての文献調査

これまでに検討されている精神疾患における臨床病期についての文献を調査し、本研究で用いるべき臨床病期概念を整理し、実際に用いる臨床病期一覧を作成する。[担当：福田]

(2)臨床評価・認知機能評価のための方法の確立と実施

①臨床評価

初診の初回エピソード統合失調症の患者および at risk mental state (ARMS; Yungら, 2005) の基準を満たす患者ならびに双極性障害患者について、未治療精神病期間および前駆期の期間・症状内容、治療開始後の経過（とくに最初の2年間）を

症状の悪化・寛解、および社会機能上の低下・回復という視点から客観的評価を行うための方法論を決定する。

②認知機能評価

神経心理テストバッテリーとして、住吉らが最近開発した Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)の日本語版 (BACS-J) を用いることとし、そのための具体的な方法を確認する。

③臨床評価と認知機能評価の実施

上記の①と②で決定した方法にもとづいて、各施設において受診した患者からランダムサンプリングを行って、臨床評価と認知機能評価を開始する。

(3)脳画像検査

①脳機能画像検査 (NIRS)

すでに檀が開発した NIRS データを補助的撮像なしに標準脳座標系に表現するシステム「バーチャルレジストレーション法」を発展させ、NIRS の計測位置が脳の解剖学的構造にどの程度の確率で対応しているかを、被検者の頭のサイズに応じて、確率的に推測できるシステムを開発する。

それにもとづき、統合失調症および双極性障害患者を対象として、前駆期を含めた clinical staging のそれぞれの時期において、言語流暢性課題施行時の前頭部 NIRS を計測する。多数例の NIRS 波形の数学的検討による、疾患診断、clinical staging 診断に有用なアルゴリズム・ソフトウェアの開発・実用化を行なう。

②脳構造画像 (MRI)

統合失調症の診断・病態マーカーとして MRI 計測で応用可能なパラメータを多施設での診断法の共有が可能となる MRI

の機種間補正のアルゴリズムを完成を目標とする。また灰白質容積を評価する自動関心領域法とVBMの2つについて、機種が異なる場合の妥当性、および補正の効果を検証する。また、前向き検討として、共同研究を行うMRI装置でもっとも共有可能性の高い撮像法の検討、および補正法の開発を行う。

それにもとづいて、前駆期・病初期・慢性期それぞれの患者の高空間解像度MRIを撮像する。多施設間のデータをそれぞれ別個で画像統計解析した上で、施設を超えて共通して認められる、それぞれの時期に共通する指標、特徴的な指標を同定する。

③事象関連電位

統合失調症について所見が一貫しているMMN・P300の2つの成分について、統合失調症・ARMS・双極性障害・健常群間で振幅と潜時を検討する。また、LORETA法により描出される、ERP発生源の三次元電流密度分布の変化と認知機能や精神病症状の変化との相関を解析する。

(4)血中物質

同意の得られた被検者について、血液中のD型セリンなどのアミノ酸、成長因子、神経栄養因子、サイトカインなどの生体内物質を測定し、MRI・NIRSのデータとの関連を検討する。

C. 研究結果 および D. 考察

(1)臨床病期と臨床神経生理指標

統合失調症の臨床病期について、臨床神経生理指標にもとづいた理解を文献的

に検討した。統合失調症で認める臨床神経生理所見を臨床病期clinical stagingにそって整理すると、「P50成分・PPI → P300成分・N100成分 → MMN成分」という進行としてまとめられ、これは「フィルタ機能 → 感覚処理 → 高次処理」と進む機能の障害を反映すると考えられる。脳構造画像から得られている所見と合わせると、統合失調症における病態生理の発展を、「素因として視床の障害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと到る」と考えることができる。統合失調症の神経発達障害としての側面と神経変性疾患としての側面は、このような視点から総合的に理解することができる。

(2)MRIによる臨床病期の判別分析

本研究では精神疾患の「臨床病期clinical staging」を判定しうる客観的診断法を確立することを目的とし、脳磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging, MRI)を用いた検討を行った。

今年度は、異なる臨床病期の精神疾患患者と健常者の脳3次元高解像度MRIデータの比較と、MRIデータによる判別分析はどの程度可能であるか検討した。

その結果、①統合失調症において、健常者と比較した場合、病期の異なる群間で共通した灰白質体積の減少部位と、慢性群で特異的な灰白質体積の減少部位が同定された。②また、MRI構造画像を用いた判別分析では、比較的高い感度と特異度が得られた。

これらのことから、精神疾患において

臨床病期別に特異的な脳構造変化が存在することや、脳構造画像を用いた診断法の可能性などが示唆された。

(3)臨床病期と認知機能

統合失調症を含む精神疾患のリスク期・前駆期・進行期などの「臨床病期 clinical staging」を判断できる実用的で客観的な診断法の確立を目的として、簡易に施行可能な Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)の日本語版 (BACS-J) を用いた認知機能の検討を行なった。臨床病期は McGorry ら (2006) の分類に基づき、特に、①各病期を通して一貫して低下を認める認知機能領域、および②病期の進行により変化する認知機能領域について検討を行った。

その結果、①BACS-J を用いた日本語話者における検討により、言語記憶、言語性ワーキングメモリー、注意、運動機能、語流暢性、遂行機能の各認知機能領域が、統合失調症患者で 1-2SD 程度低下していること、②BACS-J 要約得点は、病期が進む程低下すること、③Stage1(精神病前駆期)において、注意の領域が Stage2,3,4(発症後)と同程度に低下していること、が示された。

以上より、比較的短時間で済む簡便な神経心理学的検査は、統合失調症の臨床病期の予測ならびに早期診断の補助診断法になり得る可能性が示唆された。

(4)臨床病期と NIRS・MMN

統合失調症や双極性障害の治療や予防においては、客観的な検査指標に基づく「臨床病期 clinical staging」の概念を用いることで、各病期に応じた適切な医療の

選択が可能となるが、未だ確立していない。本研究は、臨床症状と NIRS・ERP・D-serine 血中濃度の各検査指標との関連を検討することで、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的とした。

NIRS、事象関連電位、生体内物質を用いて、前駆期・初発期の被験者群を縦断的にフォローアップする体制を整えた。NIRS については、精神病未治療期間の長さに関連する信号パターンを得られた。事象関連電位については、mismatch negativity (MMN)の標準的測定法を確立し、前駆期や初発期の状態を反映する波形が得られた。血中 D-serine 濃度については、慢性期統合失調症患者において健常者に比べて有意な低下を認め、鋭敏なバイオリジカルマーカーであることが示唆された。

(5)NIRS データの脳構造対応

精神疾患の「臨床病期 clinical staging」を判断できる実用的で客観的な診断法を確立するためには、多チャンネル近赤外線分光鏡 (near-infrared spectroscopy NIRS) 装置による脳機能画像を脳構造画像 (MRI) と対応させる必要があるが、NIRS データは空間的に非連続であり、MRI データは連続であり、データの統合化は困難であった。そこで、現状の補間法による連続化によるアーティファクト生成の問題を回避しつつも連続化の長所を活用可能な方法として、離散的な NIRS 脳機能データを低解像度のままで連続化させる手法の開発を試みた。既存の脳構造アトラスを基に、NIRS の空間解像度に対応した sub-region (準領域)

を設定し、その準領域毎に NIRS 脳機能データを解析した。

準領域のサイズは、NIRS チャンネルの空間解像度 400mm² とほぼ等しいものとなり、元データの空間解像度を保持した上で、解剖学的な構造との整合性の高い脳機能データ表現が可能となった。準領域の設定は、fMRI（機能的核磁気共鳴撮像法）や PET（陽電子放出断層撮像法）による用いられている標準的な解剖学的アトラスに基づいており、NIRS で得られた脳機能データと他のイメージング法によって得られた脳機能データとの比較が容易になる。また、異なるチャンネル設定を用いた NIRS 研究間でのデータ統合も可能となった。さらに、本解析で用いたデータ分配の手法は、fMRI 等のメタ解析に用いる手法と共通のものであるため、将来、NIRS 研究によるメタ解析への導入が期待される。

(6)MRI 画像の機種間差補正

統合失調症において構造 MRI が診断・病態マーカーとなる可能性が報告されているが、診断法として普遍化のためには、MRI の機種間差補正を行うことと、および、解析手法を統一することが必要となる。MRI 機種間差補正のうち、信号値不均一補正を行うことを目的として、解析システムを開発した。オープンソースである Linux を OS に採用し、機種間差補正に使うソフトウェアもすべてオープンソースで構築した。さらに、どの施設でも使えるようにシステム全体を 1 枚の DVD におさめ、DVD から起動することで、システムを利用できるようにした。これを用いて同一人物を異なる MRI 装置で撮像

し、全脳容積を計測し、補正前後での差異を計測した。結果として、補正をすることにより、同一人物の脳容積の MRI 機種による差異は補正により減少した。

これらのことから、信号値不均一の補正を行うことが、MRI の機種間差を最小限にすること、および、開発した環境が多施設共同研究を進めていくうえで共通の解析手法を提供できる効率のよい方法であることが明らかとなった。

(7)臨床病期と MRI 画像

本年度は、これまでに撮像した統合失調症患者 134 名の MRI データベースを活用し、臨床情報から各症例を臨床病期に分類した。そして、各臨床病期における脳局所体積減少所見を画像統計解析して、各臨床病期に特徴的な体積減少所見を検討した。その結果、慢性期統合失調症患者群に比べて初発患者群では、内外側前頭前野や側頭葉後部や内側部の体積減少を認めず、シルビウス裂周辺に体積減少部位が著明に限局していた。これによって、病初期にはシルビウス裂周辺に限局している灰白質体積減少部位が、慢性期には前頭葉側頭葉の広範な領域に拡大することが示唆され、臨床病期による灰白質体積減少部位には明瞭な違いが存在すると考えられた。

(8)脳画像と血中物質濃度

統合失調症の「臨床病期 clinical staging」の概念を確立する目的で、脳画像検査所見変化の背後にある生体物質の変化を測定した。今回、統合失調症の病態に関係していることが示唆されている NMDA 受容体機能に影響を与えるアミノ酸（グル

タミン酸、グルタミン、グリシン、D型セリン、L型セリン)を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。現在、脳画像検査所見との関連について解析中である。

E. 結論

統合失調症の病態生理の発展をまとめたものが表である。統合失調症の機能障害は「フィルタ機能 → 感覚処理 → 高次処理」と進むと考えられ、そうした障害を担う脳部位としては「視床 → 感覚野 → 連合野」という順が想定できる。

要因	障害される機能	臨床神経生理指標	想定される脳部位
素因	フィルタ	P50, PPI (P300, N100)	視床?
環境因			
発症因	感覚処理	P300, N100	感覚野
進行因	高次処理	MMN, P300, N100	連合野

これらは、統合失調症について臨床神経生理・神経心理(認知障害)・脳構造画像の研究から得られている所見とおおむね一致しており、統合失調症における病態生理の発展をおおまかに表わしたものと推定できる。すなわち、「素因として視床の障害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと到る」とするものである。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Takizawa R, Hashimoto K, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K (2009) Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:491-8.

Nishida A, Sasaki T, Harada S, Fukuda M, Masui K, Nishimura Y, Ikebuchi E, Okazaki Y (2009) Risk of developing schizophrenia among Japanese high-risk offspring of affected parent: outcome of a twenty-four-year follow up. *Psychiat Clin Neurosci* 63:88-93.

Suda M, Fukuda M, Sato T, Iwata S, Song M, Kameyama M, Mikuni M (2009) Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res* 1252:152-160.

Aoyama Y, Hanaoka N, Kameyama M, Suda M, Sato T, Song M, Fukuda M, Mikuni M (2009) Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 63:47-51.

Takei Y, Kumano S, Hattori S, Uehara T, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni

M (2009) Preattentive dysfunction in major depression: magnetoencephalography study using auditory mismatch negativity. *Psychophysiology* 46:52-61.

Matsubayashi J, Kawakubo Y, Suga M, Takei Y, Kumano S, Fukuda M, Ito K, Yumoto M, Kasai K (2008) The influence of gender and personality traits on individual difference in auditory mismatch: a magnetoencephalographic (MMNm) study. *Brain Res* 1236:159-165.

Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo M, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M (2008) Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 99:250-262.

Suda M, Sato T, Kameyama M, Ito M, Suto T, Yamagishi Y, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2008) Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime light sleepiness in healthy subjects: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 60:319-326.

Sumivoshi T, Kawasaki Y, Suzuki M, Higuchi Y, Nishiyama S, Kurachi M (2008) Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia: What can we learn from first episode psychosis? *Clin Psychopharmacol Neurosci* 6:57-64.

Sumivoshi T (2008) A possible dose-side effect relationship of antipsychotics: relevance to cognitive function in schizophrenia. *Clin Expert Rev Clin Pharmacology* 1:791-812.

Marumo K, Takizawa R, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kasai K (2009) Gender difference in right lateral prefrontal hemodynamic response while viewing fearful faces: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 63: 89-94.

Okamoto M, Dan H, Clowney L, Yamaguchi Y, Dan I (2009) Activation in ventro-lateral prefrontal cortex during the act of tasting: an fNIRS study. *Neurosci Lett* 451:129-133.

Okamoto M, Tsuzuki D, Clowney L, Dan H, Singh AK, Dan I (2009) Structural atlas-based spatial registration for functional near-infrared spectroscopy enabling inter-study data integration. *Clin Neurophysiol*, in press.

Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Kunugi H, Saitoh O, Ohnishi T (2009) Abnormal microstructures of the basal ganglia in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *World J Biol Psychiatry* 10:65-69.

Hashimoto R, Moriguchi Y, Yamashita F, Mori T, Nemoto K, Okada T, Hori H, Noguchi H, Kunugi H, Ohnishi T (2008)

Dose-dependent effect of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene on memory-related hippocampal activity. *Neurosci Res* 61:360-367.

Moriguchi Y, Ohnishi T, Decety J, Hirakata M, Maeda M, Matsuda H, Komaki G (in press) The human mirror neuron system in a population with deficient self-awareness: An fMRI study in alexithymia. *Hum Brain Mapp*, in press

Kasai K, Yamasue H et al. (2008) Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 63:550-556.

Yamasue H et al. (2008) Gender-common and -specific neuroanatomical basis of human anxiety-related personality traits. *Cereb Cortex* 18:46-52.

Yamasue H et al. (2008) Sex-Linked neuroanatomical basis of human altruistic cooperativeness. *Cereb Cortex* 18:2331-2340.

Yamasue H et al. (2008) Association between mitochondrial DNA 10398A>G polymorphism and the volume of amygdala. *Genes, Brain and Behaviour* 7:698-704.

Takei K, Yamasue H et al. (2008) Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in

schizophrenia. *Schizophr Res* 103:52-61.

Asami T, Yamasue H et al. (in press) Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic. *Psychiatry Res:Neuroimaging*

Yamasue H et al. (in press) Oxytocin, Sexually-dimorphic feature of social brain, and Autism. *Psychiatry Clin Neurosci*.

Hashimoto K, Ishima T, Fujita Y, Matsuo M, Kobashi T, Takahagi M, Tsukada H, Iyo M (2008) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist SSR180711. *Biol Psychiatry* 63:92-97.

Karasawa J, Hashimoto K, Chaki S (2008) D-serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. *Behav Brain Res* 186:78-83.

Suzuki K, Nakamura K, Iwata Y, Sekine Y, Kawai M, Sugihara G, Tsuchiya KJ, Suda S, Matsuzaki H, Takei N, Hashimoto K, Mori, N (2008) Decreased expression for the reelin receptor VLDLR in peripheral lymphocytes of drug naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 98:148-156.

Fujita Y, Ishima T, Kunitachi S, Hagiwara H, Zhang L, Iyo M, Hashimoto K (2008) Phencyclidine-induced cognitive deficits in

mice are improved by subsequent subchronic administration of the antibiotic drug minocycline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:336-339.

Takeshita M, Yamada K, Hattori E, Iwayama Y, Toyota T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Hashimoto K, Watanabe H, Iyo M, Kikuchi M, Okazaki Y, Yoshikawa T (2008) Genetic examination of the PLXNA2 gene in Japanese and Chinese schizophrenics. *Schizophr Res* 99:359-364.

Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Hashimoto K, Chihara K, Ishiwata K (2008) Shortened protocol in practical [11C]SA4503-PET studies for the sigma-1 receptor quantification. *Ann Nucl Med* 22:143-146.

Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, Takanashi J, Matsuda T, Shimizu E, Ikehira H, Iyo M, Hashimoto K (2008) Negative correlation between brain glutathione levels and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS ONE* 3:e1944.

Hikida T, Mustafa AK, Maeda K, Fujii K, Barrow RK, Saleh M, Oby L, Haganir RL, Snyder SH, Hashimoto K, Sawa A (2008) Modulation of D-serine levels in brains of mice lacking PICK1. *Biol Psychiatry* 63:997-1000.

Hashimoto K, Fujita Y, Ishima T, Chaki S,

Iyo M (2008) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of glycine transporter-1 inhibitor NFPS and D-serine. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:414-421.

Hagiwara H, Fujita Y, Ishima T, Kunitachi S, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K (2008) Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the antipsychotic drug perospirone: role of serotonin 5-HT1A receptor. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:448-454.

Iyo M, Shirayama Y, Watanabe H, Fujisaki M, Miyatake R, Fukami G, Shiina A, Nakazato M, Shiraishi T, Ookami T, Hashimoto K (2008) Fluvoxamine as a sigma-1 receptor agonist improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1072-1073.

Iwata Y, Suzuki K, Wakuda T, Seki N, Thanseem I, Matsuzaki H, Mamiya T, Ueki T, Mikawa S, Sasaki T, Suda S, Yamamoto S, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Nakamura K, Sato K, Takei N, Hashimoto K, Mori N (2008) Irradiation at adulthood as a new model of schizophrenia. *PLoS ONE* 3:e2283.

Kanahara N, Shimizu E, Ohgake S, Fujita Y, Kohno M, Hashimoto T, Matsuzawa D, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M (2008)

Glycine and D-serine, but not D-cycloserine, attenuate prepulse inhibition deficits induced by NMDA receptor antagonist MK-801. *Psychopharmacology* 198:363-374.

Fujita Y, Ishima T, Horio M, Hagiwara H, Iyo M, Hashimoto K (2008) Alterations in plasma levels of amino acids after intracerebroventricular administration of L-serine or D-serine in conscious and freely moving rats. *Open Clin Chem J* 1:22-26.

Ferraris D, Duvall B, Ko YS, Thomas AG, Rojas C, Majer P, Hashimoto K, Tsukamoto T (2008) Synthesis and biological evaluation of D-amino acid oxidase inhibitors. *J Med Chem* 51:3357-3359.

Nishimura T, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K (2008) Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP3 receptors and cellular signaling pathways. *PLoS ONE* 3:e2558.

Ishima T, Nishimura T, Iyo M, Hashimoto K (2008) Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by donepezil: role of sigma-1 receptors and IP3 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1656-1659.

Hashimoto K (2008) Microglial activation in schizophrenia and minocycline treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*

32:1758-1759.

Hashimoto K, Nishiyama S, Ohba H, Matsuo M, Kobashi T, Takahagi M, Iyo M, Kitashoji T, Tsukada H (2008) [¹¹C]CHIBA-1001 as a novel PET ligand for $\alpha 7$ nicotinic receptors in the brain: A PET study in conscious monkeys. *PLoS ONE* 3:e3231.

Inoue R, Hashimoto K, Harai T, Mori H (2008) NMDA- and β -amyloid1-42-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knockout mice. *J Neurosci* 28:14486-14491.

Ishima T, Fujita Y, Kohno M, Kunitachi S, Horio M, Takatsu M, Minase T, Tanibuchi Y, Hagiwara H, Iyo M, Hashimoto K (2009) Improvement of phencyclidine-induced cognitive deficits in mice by subsequent subchronic administration of fluvoxamine, but not sertraline. *Open Clin Chem J* 2:7-11.

Matsuzawa D, Hashimoto K, Hashimoto T, Shimizu E, Watanabe H, Fujita Y, Iyo M (2009) Association study between the genetic polymorphisms of glutathione-related enzymes and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet Part B* 150B:86-94.

Kanahara N, Iyo M, Hashimoto K (2009) Failure to confirm the association between the PIK4CA gene and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet Part B*,

in press.

Hashimoto K (2009) Nausea associated with a nicotinic agonist therapy in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, in press.

Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, Kunitachi S, Iyo M, Ferraris D, Tsukamoto, T (2009) Co-administration of D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine on prepulse inhibition deficits after administration of dizocilpine. *Biol Psychiatry*, in press.

Hashimoto K (2009) Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship. *CNS Agents & Med Chem*, in press.

Kanahara N, Shimizu E, Sekine Y, Uchida Y, Shibuya T, Yamanaka H, Hashimoto T, Asaka T, Sasaki T, Miyatake R, Ohkama T, Fukami G, Fujisaki M, Watanabe H, Shirayama Y, Hayashi H, Hashimoto K, Asano M, Iyo M (2009) Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia? : A cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, in press.

Toyohara J, Sakata M, Wu J, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Iyo M, Hashimoto K, Ishiwata K (2009) Preclinical and the first clinical studies on [11C]CHIBA-1001 for mapping $\alpha 7$ nicotinic receptors by positron emission tomography. *Ann Nucl Med*, in

press.

Ohgake S, Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Koizumi H, Fujisaki M, Kanahara N, Matsuzawa D, Muramatsu H, Muramatsu, T, Iyo M (2009) Dopaminergic hypofunctions and prepulse inhibition deficits in mice lacking midkine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, in press.

Hashimoto K (2009) Comments to "An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder". *J Clin Psychopharmacol*, in press.

【邦文雑誌】

福田正人 (印刷中) 神経生理から見た統合失調症の病態生理. 脳 21

滝沢龍, 笠井清登, 川久保友紀, 丸茂浩平, 川崎真護, 山末英典, 福田正人 (2008) 統合失調症における前頭極と機能障害の関連—多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) 研究. 脳と精神の医学 19:219-227.

福田正人, 須田真史, 青山義之, 武井雄一, 佐藤利正, 亀山正樹, 成田耕介, 上原徹, 三國雅彦 (2008) NIRS の神経生理学的基礎. 臨床精神医学 37:1283-1294.

福田正人 (2008) 統合失調症の臨床診断と疾患概念. 精神科診断学 1:28-38.

兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 沼田周助, 田中恒彦, 上岡義典, 大森哲郎, Keefe RSE (2008) 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J). 精神医学 50:913-17

木納賢, 滝沢龍, 丸茂浩平, 笠井清登, 福田正人 (2009) 気分障害の NIRS 研究と臨床への応用. 臨床精神医学, 印刷中.

滝沢龍, 笠井清登, 川久保友紀, 丸茂浩平, 川崎真護, 山末英典, 福田正人 (2009) 統合失調症における前頭極と機能障害との関連—多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) 研究—. 脳と精神の医学, 印刷中.

笠井清登, 滝沢龍 (2009) 統合失調症の神経画像研究. 精神医学 51: 177-184.

阿部修, 山末英典 ほか (2008) 最新の MRI 脳画像 拡散テンソル画像の SPM 解析. 認知神経科学 10:33-38.

山末英典 ほか (2008) 統合失調症の病態生理:脳機能・脳画像による解析 統合失調症の病態解明から病因解明へ. 認知神経科学 10:23-27.

【書籍】

福田正人, 亀山正樹 (印刷中) 脳画像検査. 山内俊雄・岡崎祐士・神庭重信・小山司・武田雅俊 編『精神科専門医のた

めのプラクティカル精神医学』, 中山書店, 東京

福田正人 編 (2009) 『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

福田正人, 青山義之, 武井雄一, 成田耕介 (2009) NIRS の神経生理学的基礎. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

福田正人, 須田真史, 亀山正樹, 上原徹 (2009) 精神疾患における NIRS の意義. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦 (2009) NIRS 検査法標準化の試み. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 (2009) 多数データ・個別データの解析. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 (2008) NIRS 検査による精神疾患の診断. 福田正人 編『精神疾患と脳画像』, 中山書店, 東京, pp.227-241.

福田正人 編 (2008) 専門医のための精神科臨床リュミエール『精神疾患と脳画像』, 中山書店, 東京.

滝沢龍、川久保友紀、桑原齊、笠井清登 (2009) 統合失調症・自閉症の前頭葉機能障害と NIRS の臨床応用. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

西村幸香、滝沢龍、笠井清登 (2009) NIRS データの再現性. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

西村幸香、横山知加、谷井久志、笠井清登、貝谷久宣、岡崎祐士 (2009) パニック障害・不安障害. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, 印刷中.

大西隆 (2008) 脳画像検査の実際: fMRI. 平安良雄・笠井清登 編『精神疾患の脳画像解析・診断学』, 南山堂, 東京, p.37-44.

大西隆 (2008) 脳構造と遺伝子. 福田正人 編『精神疾患と脳画像』, 中山書店, p.183-190.

Yamasue H, Kato N (in press) Sexually dimorphism and social brain circuit: its implication to Autism. 本間生夫・塩田清二 編『Transmitters and Modulators in Health

and Disease』, Springer

井上秀之、山末英典 ほか (2008) 統合失調症の脳構造. 福田正人 編『精神疾患と脳画像』, 中山書店, p.58-69.

山末英典 ほか (2008) PTSD. 福田正人 編『精神疾患と脳画像』, 中山書店, p.183-190.

山末英典 (2008) 自閉症. 平安良雄・笠井清登 編『精神疾患の脳画像解析・診断学』, 南山堂, p.109-110

3. その他

(1) 先進医療の承認

本研究により得られた成果を進展させて先進医療に申請し、2009年4月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が群馬大学において承認となった。これは、精神科としては初めての先進医療であり、また NIRS の診療としての承認として世界で初めてのものである。(次頁: 先進医療専門家会議での配布資料)

(2) 国際学会でのシンポジウム組織

2009年6月にパリで開催される第9回世界生物学的精神医学会に NIRS の精神疾患への臨床応用についてのシンポジウムを申請し承認された: “Near-infrared Spectroscopy in Psychiatry: Current Status and Future Prospect”.

別紙

先進医療の名称	光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助(国際病分類第10版においてF2(統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害)に分類される疾病及びF3(気分(感情)障害)に分類される疾病のうち、うつ状態の患者であることが強く疑われる者(器質性病態に起因するうつ状態の者を除く。)に該当ものに限る。)
適応症	国際病分類第10版においてF2(統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害)に分類される患者及びF3(気分(感情)障害)に分類される患者のうち、うつ状態の患者であることが強く疑われる者(器質性病態に起因するうつ状態の者を除く。)
内容	(先症性) 精神疾患の臨床診断は通常、患者本人や家族からの歴史的経路に基づいてなされるが、問診から得られる情報が十分でなかったり、情報に十分に得ていない診断の確定が困難である場合が少なくない。特に、うつ病、双極性障害及び統合失調症等は、いずれも初期にうつ状態を呈することが多いため、正確な鑑別診断はしばしば困難である。また、これまでは精神疾患の診断に際する定量的な検査方法が確立されていなかったため、医師による臨床診断も客観性が十分でないという現状がある。 これらに対して本技術は、臨床診断に際して、光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断を行うことにより、うつ状態の原因となっている精神疾患の客観的な診断を初めて可能にするものである。 ※血中のヘモグロビンが定価を大きく超える値を示す場合、血中のヘモグロビン濃度を測定する。多チャンネル検査を複数回用いること、大腸炎の薬物治療による消化性炎症と反応を併発していることなど、大腸炎等に対する腸内外科手術の術後検査については、既に保険適用がされている。
(鑑別)	うつ状態の患者に、光トポグラフィ検査のプローブを装着した状態で、規定する組文字から始まる音源をできる限り多く聴き、その求める課題(日本語読解性課題)を50秒間行う。患者が課題を行っていない状態、光トポグラフィ検査は、前検査中と同期間における脳活動状態の変化を測定し、リアルタイムに画像化する。さらに、そのデータを解析し、鑑別に対する脳活動状態がどの程度の精神疾患のターゲットに合致するかを判別することにより、臨床診断を補助して正確な鑑別診断を行う。検査前後の準備時間を各約10-15分程度で完了する。
(効果)	本技術により、臨床診断の正確性が高まるため、うつ状態が軽度である段階から適切な治療を開始できる。これにより、早期の症状改善や重症化予防が可能となり、いいては入院期間の短縮、社会復帰の促進、医療費の削減にも寄与するものと考えられる。さらに、適切な治療機会を逃した精神疾患に起因する自傷が減少することも期待される。 また、本技術による検査結果は、画像解析により客観的に把握できることから、精神疾患の正確な診断が促進されることが、患者本人や家族の病状理解を助け、患者中心の精神医療の実現に資するものである。
(先進医療に係る費用)	約1万3千円
実施科	精神科

先進医療評価用紙(第1号)

先進技術としての優劣性	
先進医療の名称	光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助(国際病分類第10版においてF2(統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害)に分類される疾病及びF3(気分(感情)障害)に分類される患者のうち、うつ状態の患者であることが強く疑われる者(器質性病態に起因するうつ状態の者を除く。)に該当ものに限る。)
適応症	① 適宜である。 ② 適宜でない。(理由及び修正案)
有効性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 B. 従来技術を用いるよりも若干有効。 C. 従来技術を用いると同程度、又は不足。
安全性	A. 問題なし。(副作用と副作用、合併症なし) B. あり(軽微なし、軽微あり(合併症あり)) C. 問題あり(重く副作用、合併症が発生することあり)
技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験が豊富で当該技術又は装置の臨床下でなければならず、当該分野を専門とし、豊富な経験を積んだ医師を中心とした医療体制を有していること。 B. 当該分野を専門とし、十分な経験を積んだ医師を中心とした医療体制を有していること。 C. 当該分野を専門とし、十分な経験を積んだ医師を中心とした医療体制を有していないこと。
社会的有用性(社会的効果的期待等)	① 社会的効果的期待等はない。 ② 社会的効果的期待等がある。
実施点での普及性	A. 従来者、有病率を大幅に減少して、その普及している。 B. 従来者、有病率を大幅に減少して、ある程度普及している。 C. 従来者、有病率を大幅に減少して、普及していない。
効果の顕著性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大腸に効果的。 B. 中腸に効果的。 C. 中腸性は同程度又は不足。
効果の再現性の必要性	A. 特異的に当該効果を行うことが容易。 B. 特異的に当該効果を行うことが難しい。
備考	総合判定: ① - ① コメント: 従来、後述結果に基づいてうつ状態の鑑別のみで行われてきたうつ状態の鑑別に、補助検査として、初期の客観的診断を導入するものである。初期診断や治療経過の中で、診断の精度を高めることにより、早期診断や適切な治療を行うことが期待される。特に、うつ状態で経過する患者の早期診断や治療の開始は、うつ状態による生活の質の低下や治療される機会が多く、適切な治療の遅れが問題となっているが、この問題を解決する上で有用である。

備考 この用紙は、日本工業規格 A4 用紙と寸法をとり、医療機関等に記入していただく。

先進医療評価用紙(第2号)

当該技術の医療機関の要件(要)	
先進医療及び適応症	光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助(国際病分類第10版においてF2(統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害)に分類される患者及びF3(気分(感情)障害)に分類される患者のうち、うつ状態の患者であることが強く疑われる者(器質性病態に起因するうつ状態の者を除く。)に該当ものに限る。)
1. 実施責任医師の要件(要)	
医師	① (精神科又は心療内科) ① - 不要
資格	① (精神科医) ① - 不要
当該診療科の経験年数	① (5) 年以上、不要
当該技術の経験年数	① (1) 年以上、不要
当該技術の経験成績(注1)	実施率 [100] として (10) 例以上、不要 [それに追加、他科又は併科として () 例以上、不要]
その他(上記以外の要件)	① 必要
2. 実施責任医師の要件(要)	
医師	① (精神科又は心療内科) ① - 不要
実施診療科の医師数(注2)	① - 不要 具体的内容: 常勤の精神科医1名以上
当該診療科の医師数(注3)	① - 不要 具体的内容: 精神科又は精神神経科の医師1名以上
その他医師等者の配置(兼用医、臨床工学技士等)	① (臨床工学技士) ① - 不要
施設	① (1) 以上、必要
管理配置	① (1) 以上、必要
当直体制	① (1) 以上、必要
緊急対応の体制	① - 不要
院内検査(24時間実施体制)	① - 不要
他の医療機関との連携体制(患者移動施設等)	① - 不要 具体的内容:
当該技術の安全管理体制	① - 不要
倫理委員会による審査体制	① - 不要 審査体制の要件: 当該当該技術を初めて実施するときは、必ず事前に協議すること。
医療安全管理委員会の設置	① - 不要
医療機器としての承認取得済(注4)	① (10) 例以上、不要
その他(上記以外の要件、併用医等)	① - 不要
医師の総数	① (1) 月又は 1 例以上、必要
その他(上記以外の要件)	① - 不要

注1 当該技術の臨床試験に際して、実施率 [100] としての経験成績を求める場合には、「実施率 [100] として () 例以上、必要」の条件を省略する。

注2 医師の人数 (専任医等) 総数、併用医、兼用医の経験年数及び当該技術の経験成績の報告を要する。併用医、兼用医は中絶して1年以上の医師のみに限る。なお、兼用医は併用医と見なされる。

(3) マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメディア報道があった。

- ・NHK 総合放送 (2008.6.19.) クローズアップ現代「“新しい”うつ病とどう向き合おうか」
- ・NHK 総合放送 (2008.7.7.) ゆうどきネットワーク
- ・NHK 総合放送 (2009.2.22.) NHK スペシャル「うつ病治療-常識が変わる」
- ・読売新聞 (2009.3.18.朝刊) 血流検査 診断に客観性 (医療ルネッサンス No.4554 シリーズこころ・統合失調症の治療 第4回)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

笠井清登 他「生体光計測装置における刺激課題呈示装置及び刺激課題呈示方法」(特願 2008-146721、平成 20 年 6 月 4 日)

II. 分担研究報告書