

は得られなかった臨床病期の被験者群を検証できるため、今後の成果が大いに期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

Marumo K, Takizawa R, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kasai K. Gender difference in right lateral prefrontal hemodynamic response while viewing fearful faces: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res*. 63(2): 89-94, 2009.

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

木納賢、滝沢龍、丸茂浩平、笠井清登、

福田正人： 気分障害の NIRS 研究と臨床への応用。 *臨床精神医学* 2009. in press.

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：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* 2009. in press.

笠井清登、滝沢龍：統合失調症の神経画像研究。 *精神医学* 51(2): 177-184, 2009.

2. 学会発表

滝沢龍、栃木衛、丸茂浩平、川久保友紀、佐々木司、福田正人、笠井清登 統合失調症における神経伝達物質関連遺伝子多型と前頭葉機能障害との関連：多チャンネル NIRS 研究。第 38 回日本臨床神経生理学会、神戸、2008 年 11 月 12-14 日

小池進介、滝沢龍、丸茂浩平、川久保友紀、笠井清登。統合失調症における乱数生成課題時の脳血液量変化 - 多チャンネル NIRS による検討。第 38 回日本臨床神経生理学会、神戸、2008 年 11 月 12-14 日

木納賢、滝沢龍、丸茂浩平、高橋礼花、村木健郎、笠井清登。うつ病における作業記憶課題中の脳血液量変化の特徴：多チャンネル NIRS による検討。第 38 回日本臨床神経生理学会、神戸、2008 年 11 月 12-14 日

高橋礼花、木幡賢二、奥畑志帆、川久保友紀、桑原斉、滝沢龍、笠井清登。成人注意欠陥他動性障害、成人広汎性発達障害患者における抑制課題と多チャンネル：NIRS を用いた前頭葉機能研究。第38回日本臨床神経生理学会、神戸、2008年11月12-14日

滝沢龍、橋本謙二、栃木衛、川久保友紀、丸茂浩平、佐々木司、福田正人、笠井清登。統合失調症におけるシグマ-1 受容体遺伝子多型と前頭葉機能との関連：多チャンネルNIRS研究。第38回日本神経精神薬理学会・第18回日本臨床精神神経薬理学会合同開催、東京、2008年10月1日～3日

丸茂浩平、滝沢龍、川久保友紀、笠井清登。統合失調症における意味カテゴリー流暢性課題施行時の脳血流変化及び遺伝子多型との関連解析：NIRS研究。第30回日本生物学的精神医学会、富山、2008年9月11-13日

Ryu Takizawa, Kiyoto Kasai, Masato Fukuda: Application of fNIRS to psychiatry and psychology. *Workshop: Functional NIRS for Brain Mapping. From the Principle to the Clinical Applications*. The 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Tokyo, JAPAN, Jul 9, 2008.

Ryu Takizawa, Masaru Kinou, Kohei Marumo, Kiyoto Kasai. Application of NIRS to Diagnosis and Clinical

Evaluation in Psychiatry. *Symposium: Near-infrared spectroscopy in psychiatry*. 13th Pacific Rim College Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, JAPAN, Oct 30- Nov 1, 2008.

Ryu Takizawa, Kiyoto Kasai, Yuki Kawakubo, Kohei Marumo, Shingo Kawasaki, Hidenori Yamasue, Masato Fukuda. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Young Investigator Award Presentation*. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, JAPAN, Sep 11-13, 2008.

Ryu Takizawa, Mamoru Tochigi, Yuki Kawakubo, Kohei Marumo, Tsukasa Sasaki, Masato Fukuda, Kenji Hashimoto, Kiyoto Kasai: Effect of sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal hemodynamic response in schizophrenia: a NIRS study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, JAPAN, Sep 11-13, 2008.

Shinsuke Koike, Ryu Takizawa, Kohei Marumo, Yuki Kawakubo, Kiyoto Kasai. Prefrontal hemodynamic response during random number generation in schizophrenia: a multi-channel NIRS study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 11-13, 2008.

Masaru Kinou, Ryu Takizawa, Kohei Marumo, Ayaka Takahashi, Kiyoto Kasai. Prefrontal hemodynamic response during working memory task in major depression: a NIRS study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 11-13, 2008.

Ryu Takizawa, Mamoru Tochigi, Yuki Kawakubo, Kohei Marumo, Tsukasa Sasaki, Masato Fukuda, Kenji Hashimoto, Kiyoto Kasai. Effect of Sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal hemodynamic response in schizophrenia: a multi-channel NIRS study. Society of Biological Psychiatry, 63rd Annual Scientific Convention & Meeting, Washington DC, USA, May 3, 2008.

Ayaka Takahashi, Yuki Kawakubo, Hitoshi Kuwabara, Ryu Takizawa, Kei-ichiro Watanabe, Yukiko Kano, Kiyoto Kasai. A preliminary near-infrared spectroscopy evaluation of prefrontal activation in adults with AD/HD: toward the development of clinical testing for diagnosis and prediction of medication effect. 18th World Congress of the International

association for child and adolescent psychiatry and allied professions (IACAPAP), Istanbul, Turkey, May 2, 2008.

西村幸香、滝沢龍、川久保友紀、山末英典、福田正人、加藤進昌、笠井清登. NIRS を用いた内田クレベリン検査施行時の前頭葉機能計測—不安・パーソナリティとの関連の検討—。第1回日本不安障害学会、東京、2009年3月27-29日

3. その他

(1)国際学会でのシンポジウム組織

(2)新聞掲載

(3)実用化に向けた医工連携研究の実施

本研究を推進するために、群馬大学と日立製作所基礎研究所・日立メディコ社技術研究所との間で、以下にあげた医工連携の共同研究契約を締結し実施した。笠井清登「光トポグラフィ装置の精神診断の臨床評価」(2008年度)

H. 知的財産権の出願・登録状況：

「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）」

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
〔分担研究課題〕 光トポグラフィ装置を用いた脳機能発達の測定

分担研究者 檀一平太（（独）農研機構・食品総合研究所・主任研究員）

研究要旨

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スペクトロスコピー（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 400mm^2 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。

A. 研究目的

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スペクトロスコピー

（near-infrared spectroscopy NIRS）装置による脳機能画像を脳構造画像（MRI）や臨床症状や認知機能（神経心理検査）と対応させることが必要不可欠である。NIRS 測定では頭部に置かれた送光・受光プローブ対が脳機能計測の単位（チャン

ネル)となる。このチャンネル位置は、通常、送受光プローブの中間点の直下にある脳表上の点で表す。多チャンネル計測ではチャンネルは脳の表面上に2cm程度の間隔で分布する離散的な点の集合として存在している。

一般的に、NIRSによる脳機能画像は、これらの離散的なチャンネルで得られる脳機能データを補間して、1mmピクセルからなる連続データとして表現する。しかし、補間によって得られたピクセルが、その位置における脳活動を適切に反映しているという保証はない。

一方、連続データによる脳機能データの表現は二つの点で重要である。まず、NIRSプローブのサイズは固定であるが、被験者の頭の形状とサイズは異なるため、被験者間のデータ統合を行った際に、チャンネル位置推定の誤差が大きくなりすぎるという問題がある。次に、NIRSプローブの設定法は研究毎にことなる場合もあるが、チャンネル位置が研究によってもずれば、チャンネル毎のデータ統合は不可能である。データの連続化は、これらの問題を回避するための有用な解決策を与える可能性がある。

そこで、本研究では、現状の補間法による連続化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。

B. 研究方法

準領域の構築には、脳回の確率表現を基にしたアトラスとして、LPBA/SPM5 maximum likelihood gray matter map (Sutton et al. Neuroimage 2007; 39: 1064-80)を、プロドマン領域に基づいたアトラスとして Talairach Daemon (Lancaster JL et al. Human Brain Mapping 2000; 10: 120-31)を選択した。これらのアトラスを基に、左および右前頭前野腹外側部をそれぞれ9、8の準領域に分割した。各準領域は、NIRSの空間分解能とほぼ等しい400mm²となるように設定した。

NIRS計測における認知課題としては味覚刺激課題を選択した。左右の前頭前野腹外側部に片側23チャンネルの変形プローブ(被験者数17)と17チャンネルの3x4プローブ(被験者数15)の2種類の計測領域を設定した。多チャンネルNIRS装置島津製作所 OMM2000を用いて課題遂行中の酸素化ヘモグロビン濃度[oxy-Hb]変化を計測し、6回の課題繰り返しにおける、課題遂行時-ベースラインの平均を各被験者毎のコントラストとして得た。

チャンネル位置は3次元磁気式デジタイザーで計測し、確率的レジストレーション法(Singh AK et al. Neuroimage 2005; 27: 842-51)によって、MNI標準脳座標系に位置推定した。この位置推定の標準偏差に基づき、チャンネル位置のモンテカルロシミュレーションを1000回行った。1回のシミュレーションで、チャンネル位置は上記で定義した準領域のいずれかに推定される。その頻度を準領域毎に累計し、チャンネルの空間分配比を求めた。

次に、チャンネルの空間分配比に基づ

いた重み付けを用いて、各チャンネルにおける脳活動データを準領域に分配した。さらに、分配された脳活動データを準領域毎に統合した。

準領域毎の脳活動コントラストを、被験者をランダム要因として、非交換ブートストラップ法によって片側検定した。多重比較補正は、逐次的 MaxT 法によって行った。

【倫理面への配慮】健常者を対象とした光トポグラフィ研究の実施については、食品総合研究所倫理委員会の承認を得た(2008年3月)。その承認にもとづき、被験者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

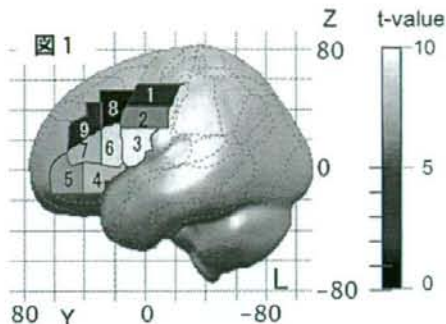
C. 研究結果

設定した準領域のサイズは期待値の 400mm^2 (413 ボクセル) に対し、平均 430 ボクセルとなり、NIRS 計測の空間分解能を保持したまま、脳構造アトラスに準拠した準領域の分割が行えることが確認された。

各準領域毎のブートストラップシミュレーションの分布を検討したところ、全ての準領域でほぼ正規分布に近い形状が確認され、チャンネルの再分配によって、著しいデータ分布の偏りが生じないことが確認された。

図1にあるように、チャンネルが解剖学的構造との対応を保ちつつ、連続データとして分配できるようになった。左半球では、準領域1、2、3は中心前回、後回、4、5、6、7は下前頭回、8、9は中前頭回に位置しており、味覚刺激

提示課題において、下前頭回と中心前後回の腹側部に相当する領域に賦活が見られることが確認された。右半球でも同様の傾向が見られた。



D. 考察

本研究によって、多チャンネルNIRSで得られた離散的な脳活動データを、準領域毎の連続データに表現する手法が実現した。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) による研究で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、今回の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り、将来、NIRS研究によるメタ解析にも導入できるだろう。

本解析で用いた統計である非交換ブートストラップ法は元データの分布に依存しない統計解析法であるため、このような再構成データの解析には向いている。

しかしながら、解剖学的アトラスに基づいた準領域設定については、いくつか

の問題もある。まず、今回は関心領域を前頭前野腹外側部を中心とした比較的狭い脳領域に設定したため、NIRSの空間分解能との乖離が少ない領域設定が可能となった。しかし、関心領域を大きくした場合、必ずしもアトラスに準拠した領域設定が可能とは限らない。また、準領域の形状は、領域毎に変化に富んでおり、距離的に離れたチャンネルからの機能データ分配が起こるといっておそれもある。隣接したチャンネルであれば、光路長などの光学的性質や生体組織的な特徴も似ており、データ統合に大きな問題は生じないが、統合するチャンネル同士の距離が長くなればなるほど、データ間の均質性は少なくなり、統合の妥当性は減じてくる。

こういった問題を回避するためには、アトラスに準拠した準領域設定よりも、機械的な分割など、他の方法も検討すべきであろう。

E. 結論

多チャンネルNIRS計測におけるデータの空間的離散性を改善する手法として、解剖学的アトラスに基づく準領域を用いた機能データの空間的連続化を実現した。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。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Masako Okamoto, Haruka Dan, Lester Clowney, Yui Yamaguchi, Ippeita Dan (2009) Activation in ventro-lateral prefrontal cortex during the act of tasting: an fNIRS study. *Neuroscience Letters*, 451, 129-133.

Masako Okamoto, Daisuke Tsuzuki, Lester Clowney, Haruka Dan, Archana K. Singh, Ippeita Dan (2009) Structural atlas-based spatial registration for functional near-infrared spectroscopy enabling inter-study data integration. *Clinical Neurophysiology*, in press.

2. 学会発表

13th Annual Meeting of Pacific Rim College of Psychiatristにてシンポジウム発表1題(東京, 2008.10.30-11.2.)

Ippeita Dan: Probabilistic spatial registration of fNIRS data with crossmodal perspective.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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

〔分担研究課題〕多施設共同研究に向けた共通画像解析システム開発

分担研究者 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）

共同研究者 根本清貴（医療法人社団八峰会池田病院精神科）

共同研究者 山下典生（筑波大学人間総合科学研究科病態制御医学）

研究要旨

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。

A. 研究目的

統合失調症患者では、側脳室は拡大し、海馬、上側頭回、前頭葉内側面などが萎縮することが知られるようになり、形態 MRI が統合失調症の診断・病態マーカーとなり得る可能性が指摘されている。一方、MRI では幾何学的ゆがみ、信号値不均一と

いった撮像機種によるゆがみがあることが指摘されており、これらのゆがみを補正しないと、異なる機種で撮影された MRI 画像を同じ条件で解析することができない。MRI による診断、病態マーカーとしての実用化には異なる機種で撮影された MRI データを共有可能とすることが必須である。本研究は、多施設での共有が可

能となる MRI の機種間補正アルゴリズム開発を目的としている。本年度は、この機種間差のうち、信号値不均一の補正アルゴリズムの開発と、このアルゴリズムを簡便に使うことのできる環境開発に取り組んだ。具体的には、(1)信号値不均一補正プログラムの選択、(2)半自動信号値不均一補正アルゴリズムの開発、(3)半自動信号値不均一補正アルゴリズムも含めた、画像解析ソフトウェアをおさめた統合画像解析システムの開発、(4)異なる MRI 装置で撮影された画像での補正による影響の検討、を実施した。

B. 研究方法

(1)信号値不均一補正プログラムの選択
Pubmed を用いて信号値不均一補正プログラムを用いている論文を検索し、信頼性、妥当性が評価されている信号値不均一補正プログラムを調査した。その結果、モンリオール神経研究所において開発されている N3 をプログラムとして採用した。

(2)半自動信号値不均一補正アルゴリズムの開発
N3 は入力画像に特殊な形式を要求すること、前もって脳抽出を行った方が精度がよいことが報告されていることから、これらを自動で行うアルゴリズムを開発した。

(3) 統合画像解析システムの開発
全世界で画像解析システムが開発されているが、多くは Linux 上で開発されており、インストールなどに手間がかかることが多い。このため、前もって画像解析

に必要なソフトウェアを含めた統合画像解析システムを開発することとした。

(4)異なる MRI 装置で撮像された健常者の補正前後による検討

異なる 7 名の健常者の脳 MRI 画像を Siemens Harmony, Siemens Vision の異なる MRI 装置にて撮像した。撮像シーケンスはともに MPRage 法を採用した。その後、SPM5 を用いて全脳灰白質容積を求め、機種間での差の絶対値を算出し、補正前後での相違を検討した。

【倫理面への配慮】健常者を対象とした MRI の実施については、国立精神・神経センター武蔵地区倫理審査委員会の承認を得た。(2004 年) その承認にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

C. 研究結果

(1)信号値不均一補正プログラムの選択
方法で述べたように、モンリオール神経研究所で開発されている N3 を信号値不均一補正プログラムとして採用した。この理由としては、種々の論文において、信頼性、妥当性が検証されていることが挙げられる。

(2)半自動信号値不均一補正アルゴリズムの開発
N3 を用いた信号値不均一補正には、以下のプロセスが必要である。1) 入力画像の MINC 形式への変換、2) 精度を高める

ための脳抽出（オックスフォード大によって開発されている FSL を採用した）、
3) N3 による信号値不均一補正。このアルゴリズムを自動で行うプログラムを作成した。

(3) 統合画像解析システムの開発

N3 は Linux 上で開発されており、Linux でしか動作しない。また、N3 のインストールのためには、他の多くのソフトウェアをインストールする必要があり、熟練者でないと動作させることができない。また、脳抽出アルゴリズムも Linux でしか動作しない。しかし、これらのプログラムはいずれもオープンソースであり、再配布が可能である。このため、これらを事前に収録してある Linux パッケージを開発した。具体的には、Linux のディストリビューションの一つである Ubuntu に、N3、FSL をインストールし、利用者が使いやすいようにユーザーインターフェースを改良したうえで Live DVD を作成した。これにより、DVD ドライブを有しているパーソナルコンピュータならば、どのコンピュータでも起動するだけでこれらのソフトウェアが事前にインストールされているパッケージをすぐに利用することができるようになった。

(4) 異なる MRI 装置で撮像された健常者の補正前後による検討

健常成人男性 7 名（平均年齢 31.4 ± 9.7 歳）での全脳灰白質容積の機種間差は、補正前では $14.38 \pm 11.34 \text{ml}$ であったのに対し、補正後は $8.71 \pm 5.88 \text{ml}$ と減少し、

補正により機種間差が減少していることがわかった。

D. 考察

今年度の研究により、以下のことが明らかにできた。

(1)異なる MRI で撮影された画像は幾何学的ゆがみ、信号値不均一によるゆがみなどにより、機種間差が認められるが、信号値不均一補正をすることにより、機種間差を少なくすることができる。

(2)Linux 上で動く画像解析ソフトウェアは多くの設定を必要とするが、事前に設定をすべて行い、研究に特化したシステムを開発することが可能である。

従来、多施設共同研究における画像解析においては、解析方法の統一はしていたものの、実際の解析環境は各施設において異なっており、完全に同一の手法を使うことは困難であった。しかし、今回、開発したシステムは、事前に設定がすべて行われていることから、全く同一の環境で解析をすることが可能となる。また、個々の施設で解析環境をつくりあげる必要がなく、研究時間、研究費を節約できる可能性がある。

E. 結論

脳形態 MRI の多施設共同研究のために、信号値不均一補正が有用であることが明らかにできた。また、信号値不均一補正を簡便に行うことのできる解析システムを開発することができた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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(1):65-9.

Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, Yamashita F, Nemoto K, Mori T, Moriguchi Y, Kunugi H, Arima K, Ohnishi T. (2009) Effect of the brain-derived neurotrophic factor and the apolipoprotein E polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav.* 8(1):43-52.

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(4):360-7.

Moriguchi Y, Ohnishi T, Decety J, Hirakata M, Maeda M, Matsuda H, Komaki G. (2008) The human mirror neuron system in a population with deficient

self-awareness: An fMRI study in alexithymia. *Hum Brain Mapp.* 2008 Sep 9. [Epub ahead of print]

根本清貴 (2009) 単一光子放射断層撮影 (SPECT) による脳機能評価. *Medical Technology,* 37:236-240

Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J.P., Peluso, M.A., Nery, F.G., Soares, J.C. (2008) A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum. Brain. Mapp.* May. 8. 2008 [Epub ahead of print]

Yasmin, H., Nakata, Y., Aoki, S., Abe, O., Sato, N., Nemoto, K., Arima, K., Furuta, N., Uno, M., Hirai, S., Masutani, Y., Ohtomo, K. (2008) Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Neuroradiology.* 50:293-299.

根本清貴 (2008) 最新のMRI脳画像 Voxel Based Morphometry. *認知神経科学,* 10:28-32.

2. 学会発表:

Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Kawanishi Y, Kawai N, and Asada T. Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly, 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, 2008

根本清貴, 山下典生, 児玉千穂, 松田博史,
水上勝義, 朝田隆: 健常高齢者における
加齢による脳血流変化; 茨城県利根町に
おける地域疫学研究より. 第 23 回日本老
年精神医学会, 2008

3. 著書

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

大西隆: 脳構造と遺伝子. 専門医のため
の精神科臨床リュミエール2 精神疾患
と脳画像 (福田正人編), 中山書店,
pp.183-190, 2008

根本清貴: 脳画像検査の実際:
sMRI-VBM. 精神疾患の脳画像解析・診
断学 (平安良雄, 笠井清登編), 南山堂,
pp.12-18, 2008

根本清貴: Alzheimer 病の SPECT 診断. 専
門医のための精神科臨床リュミエール2
精神疾患と脳画像 (福田正人編), 中山
書店, pp.216-226, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

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
〔分担研究課題〕 MRI

分担研究者 山末英典

（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野・准教授）

研究要旨

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局限していた。これによって、病初期にはシルビウス裂周辺に局限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。

A. 研究目的

統合失調症は臨床的には、経過と共に病像が変化し、治療などの介入方法も変化する病期に対応させて変化させることが一般的である。また一方で、脳画像技術の進歩によって、機能的な精神疾患である統合失調症にも脳形態レベルで局所的な脳灰白質体積減少などの異常が認められることが明らかにされてきた。しかし、客観的に科学的に統合失調症の臨床病期を判断するような脳形態画像指標は検討が乏しく確立されていない。

本研究では、脳局所体積という静的で安定した指標が、病期の進行と共に緩やかにしかし確実に変化するという仮説に基づき、

統合失調症の臨床病期に対応した脳局所体積減少所見を明らかにすることを目的としている。そして、さらに個々の症例において脳局所体積減少所見を臨床病期判定に活用するという臨床応用を最終目的とする。本年度は、これまでに撮像した統合失調症患者の 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解析し、各臨床病期に特徴的な体積減少所見を検討した。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院精神神経科に外

来通院中または入院治療中の DSM-IV で診断した右利きの統合失調症患者 134 例および、臨床病期に分類した後に臨床病期に対応した亜群毎に年齢や男女比を一致させた右利きの健常対照群合計 136 名を対象とした (Table1)。

発症年齢、発病年齢、治療開始年齢、入院回数、入院期間、罹病期間などの臨床情報を元に、McGorry らの提唱した定義に基づいて臨床病期に分類した。全ての症例について Positive and Negative Symptom Scale を用いて症状評価した。

脳形態異常は、GE1.5Tesla Scanner で撮像した 1.5mm slice の全脳の T1 強調画像を、SPM2 による Voxel-based Morphometry を行なって解析した。臨床病期毎にそれぞれと年齢・性別のマッチした健常対照群と診断の有無による局所灰白質体積を比較した。

【倫理面への配慮】健常者・精神疾患患者を対象とした MRI 研究の実施については、東京大学医学部研究倫理委員会の承認を得た (2006 年 1 月)。その承認内容にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

C. 研究結果

(1) 臨床病期分類

平均年齢 33 歳の 134 名の統合失調症患者を McGorry の分類に基づいて病期分類した結果、stage II, IIIa, IIIb, IIIc, IV がそれぞれ 16 名、41 名、32 名、29 名、5 名であった。病気が進行するに伴って、平均年齢が有意に高く、罹病期間が有意に長く、臨床症状が有意に重症であった。一方で本人及び両

親の社会経済背景には有意差がなかった。この結果を元にして、健常対照も年齢および男女差に有意差が出ないように Stage II と III に合わせて亜集団を形成した。

(2) 初発統合失調症患者 (ステージ II) における脳灰白質体積減少

初発統合失調症患者群 16 名では、年齢と性別が一致した健常対照群 28 名に比べて、両側半球のシルビウス裂を中心とした、上側頭回前部、島回、下前頭回の灰白質体積が減少していた。

(3) 慢性期統合失調症患者 (ステージ III) における脳灰白質体積減少

慢性期統合失調症患者 102 名では、年齢と性別が一致した健常対照群 109 名に比べて、初発統合失調症患者と同様の両側半球のシルビウス裂を中心とした、上側頭回、島回、下前頭回の灰白質を中心とした体積減少を認めた。さらに慢性期患者群では、上記部位の強い体積減少を中心としながら、両側半球の外側前頭前野、内側前頭前野、側頭葉上部後部、側頭葉内側部などの広範な領域にも体積減少を認めた。これらのシルビウス裂周辺部以外の灰白質体積減少は初発患者群では認めないものであった。

D. 考察

統合失調症患者 134 名の MRI データを元に病期分類した。さらに、灰白質局所体積の比較を行うと、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局限していた。

初発患者群は慢性期患者群に比較してサ

ンプルサイズが小さく、この違いに基づく統計学的検出力の差が存在し、今回の結果に影響していることは否定できない。しかし、今回の結果は、Meisenzahlら

(Schizophrenia Research 104, 44, 2008)の結果や Kasaiら (Archives of General Psychiatry 60, 766, 2003)とも一致していて、病初期にはシルビウス裂周辺などに局限している体積減少部位が、病期の進行と共に前頭前野や側頭葉の広範な部位に拡大していくことを示唆している。

E. 結論

病初期にはシルビウス裂周辺に局限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た。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ことが示唆された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res 99:250-62, 2008.

Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Sekita K, Sasaki H, Rogers M, Aoki S, Kasai K. Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. Schizophrenia

Research 103:52-61, 2008.

Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A, Yoshida M, Abe O, Yamada H, Masutani Y, Kasai K, Yamasue H, Ohtsu H, Ohtomo K. Tract-specific analysis of the superior occipitofrontal fasciculus in schizophrenia. Psychiatry Res. 2008 ;164:198-205.

井上秀之、山末英典、笠井清登：「統合失調症の脳構造」精神疾患と脳画像、中山書店、2008、pp58-69.

浅見剛、二橋那美子、早野富美、山末英典、中村元昭、上原久美、大塚達以、六本木知秀、井上登美夫、平安良雄：統合失調症におけるロールシャッハ・テストと脳形態変化 認知的媒介スコアと形態変化、Optimized VBMによる検討。脳と精神の医学 19:41-49, 2008.

山末英典、管心、武井邦夫、井上秀之、青木茂樹、阿部修、笠井清登：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, 2008.

2. 学会発表

脳形態指標を中間表現型として統合失調症の病因解明へ、統合失調症の病態生理：脳機能・脳画像による解析、第12回認知神経科学会シンポジウム座長・講演、平成19年7月22日、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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

〔分担研究課題〕 血液中の生体内物質の測定に関する研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授）

研究要旨

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。

A. 研究目的

今回の研究は、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することを目的としている。脳内の興奮性神経伝達に重要な役割を担っているグルタミン酸などのアミノ酸は、統合失調症の病態に深く関係していることが示唆されている。グルタミン酸は、脳内でグルタミンより合成され、またグルタミン酸受容体サブタイプの一つである NMDA 受容体のグリシン調節部位の内性調節因子として位置づけられている D 型セリンは、脳内で L 型セリンより合成されることが合成酵素セリンラセマーゼ遺伝子欠損マウス等を用いた研究から明らかにされている。

本年度は、東京大学医学部附属病院で採集した血液中の生体物質（NMDA 受容体機能に影響を与えるアミノ酸）を測定

した。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院で採集した健常者および統合失調症患者の血液中の生体物質（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））を測定した。

まず最初に、血漿（20 μ L）を HPLC 用メタノール（180 μ L）で抽出した。抽出物を溶媒除去した後、アミノ酸を NBD 誘導体にしてカラムスイッチング式 HPLC にて定量した。

【倫理面への配慮】 健常者・統合失調症を対象とした血液中の生体物質の測定に関する研究の実施については、東京大学医学部倫理委員会の承認を得た（平成 20 年 7 月 7 日）。その承認にもとづき、被検

者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。東京大学医学部附属病院で集めた血液中の生体物質の測定に関する研究について、千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認（平成 20 年 11 月 4 日）された後、測定を開始した。

C. 研究結果

本研究にて、健常者 68 例および統合失調症患者 36 例の血漿中アミノ酸（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 HPLC を用いて定量した。測定したアミノ酸の結果と脳画像検査所見の結果との関連について、現在検討中である。

D. 考察

NMDA 受容体の神経伝達に関係しているアミノ酸濃度を測定し、脳画像検査所見の結果との関連について検討中である。今後、成長因子、神経栄養因子などの生体物質を測定し、脳画像検査所見の結果との関連について調べていく予定である。

E. 結論

NMDA 受容体の神経伝達に関係しているアミノ酸濃度を測定し、脳画像検査所見の結果との関連について検討中である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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.
3. 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. *Schizophrenia Res.* 98, 148-156.
4. 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.
5. 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. *Schizophrenia Res.* 99, 359-364.
6. Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Hashimoto K, Chihara K, Ishiwata K. (2008) Shortened protocol in practical [11 C]SA4503-PET studies for the sigma-1 receptor quantification. *Ann. Nucl. Med.* 22, 143-146.
7. 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 $3T^1$ H-MRS study. *PLoS ONE* 3, e1944.
8. Hikida T, Mustafa AK, Maeda K, Fujii K, Barrow RK, Saleh M, Oby L, Huganir RL, Snyder SH, Hashimoto K., Sawa A. (2008) Modulation of D-serine levels in brains of mice lacking PICK1. *Biol. Psychiatry* 63, 997-1000.
 9. 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.
 10. 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-HT_{1A} receptor. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 448-454.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Ferraris, D., Duvall, B., Ko, Y.S., Thomas, A.G., Rojas, C., Majer, P., Hashimoto, K. and Tsukamoto, T. (2008) Synthesis and biological evaluation of D-amino acid oxidase inhibitors. *J. Med. Chem.* 51, 3357-3359.
 16. Nishimura, T., Ishima, T., Iyo, M. and 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.
 17. Hashimoto, K. (2008) Editorial: CSF serine enantiomers and glycine in the study of neurologic and psychiatric disorders. *Clin. Chemistry* 54, 1413-1414.
 18. Ishima, T., Nishimura, T., Iyo, M. and 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.
19. Hashimoto, K. (2008) Microglial activation in schizophrenia and minocycline treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1758-1759.
 20. Hashimoto, K., Nishiyama, S., Ohba, H., Matsuo, M., Kobashi, T., Takahagi, M., Iyo, M., Kitashoji, T. and 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.
 21. Hashimoto, K. (2008) Correspondence: Regarding "N-Acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial". *Biol. Psychiatry* 64, e1.
 22. Inoue, R., Hashimoto, K., Harai, T. and Mori, H. (2008) NMDA- and β -amyloid₁₋₄₂-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knockout mice. *J. Neurosci.* 28, 14486-14491.
 23. Hashimoto, K. (2009) Reply to: Minocycline, schizophrenia and GluR1 glutamate receptors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 167.
 24. Ishima, T., Fujita, Y., Kohno, M., Kunitachi, S., Horio, M., Takatsu, M., Minase, T., Tanibuchi, Y., Hagiwara, H., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2009) Improvement of phencyclidine-induced cognitive deficits in mice by subsequent subchronic administration of fluvoxamine, but not sertraline. *The Open. Clin. Chem. J.* 2, 7-11.
 25. Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Hashimoto, T., Shimizu, E., Watanabe, H., Fujita, Y. and 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.
 26. Kanahara, N., Iyo, M. and 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.
 27. Hashimoto, K. (2009) Nausea associated with a nicotinic agonist therapy in schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.
 28. Hashimoto, K., Fujita, Y., Horio, M., Kunitachi, S., Iyo, M., Ferraris, D. and 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.
 29. Hashimoto, K. (2009) Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship. *CNS Agents – Med. Chem.* in press.
 30. 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. and 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.
31. Toyohara, J., Sakata, M., Wu, J., Ishikawa, M., Oda, K., Ishii, K., Iyo, M., Hashimoto, K. and 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.
 32. Takizawa, R., Hashimoto, K., Tochigi, M., Kawakubo, Y., Marumo, K., Sasaki, T., Fukuda, M. and Kasai, K. (2009) Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* in press.
 33. Ohgake, S., Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Koizumi, H., Fujisaki, M., Kanahara, N., Matsuzawa, D., Muramatsu, H., Muramatsu, T. and Iyo, M. (2009) Dopaminergic hypofunctions and prepulse inhibition deficits in mice lacking midkine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* in press.
 34. 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
2. 学会発表
1. 橋本謙二 (2008) 新しい統合失調症治療薬開発の現状. 第13回日本行動薬理研究会.平成20年6月6日、千葉市
 2. 橋本謙二 (2008) Animal model of schizophrenia and novel therapeutic target. 第31回日本神経科学会大会 平成20年7月11日、東京都
 3. Hashimoto, K. (2008) Development of novel concept for therapeutics of schizophrenia, Scientific Symposium on 16th CINP Congress, Munich, Germany. June 14, 2008.
 4. Hashimoto, K. (2008) Basic and clinical findings on sigma-1 receptors, Solvay Satellite Symposium on 16th CINP Congress, Munich, Germany. June 15, 2008.
 5. Hashimoto, K. (2008) BDNF and Major Depression, Scientific Symposium "Novel Biomarkers for Schizophrenia and Depressive Disorders" on 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan. September 11, 2008.
 6. Hashimoto, K. (2008) The Role of Microglia in the Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders, Scientific Symposium "Recent Advances and Future Directions in Psychoneuroimmunology as Useful Approaches to Psychiatric Disorders" on 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan. September 11, 2008.
 7. 橋本謙二 (2008) 新しい統合失調症治療薬の開発動向. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同学会. シンポジウム7「統合失調症治療への新しい視点」平成20年10月2日、東京都.
 8. 橋本謙二 (2008) うつ病治療におけるシグマ受容体の働き-その最新知見. 第18回