

201027048A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

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22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23（2011）年 3月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

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22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23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
研究代表者 福田正人-----	1
II. 分担研究報告	
1. 精神疾患の臨床病期に有用なNIRS検査法の標準化-----	19
福田 正人	
2. 「臨床病期」概念に基づく統合失調症の認知機能評価-----	34
住吉 太幹	
3. 脳機能画像研究-----	39
笠井 清登	
4. 光トポグラフィ装置を用いた脳機能発達の測定-----	48
檀 一平太	
5. 多施設共同研究に向けた共通画像解析システム開発-----	55
根本 清貴	
6. MRI -----	60
山末 英典	
7. 血液中の生体内物質の測定に関する研究-----	66
橋本 謙二	
8. 統合失調症における臨床病期と脳構造変化-----	74
鈴木 道雄	
9. 脳MRI画像を用いた精神疾患の判別 -----	82
高柳 陽一郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷	99

I. 総括研究報告

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

脳画像にもとづいた臨床病期概念の普及を図るため、脳画像検査ための基盤を整備し、それにもとづいた検討を行なった。

脳構造画像としての MRI については、多施設共同研究に向けた共通画像解析システムとして Ubuntu Linux をベースにした USB メモリから起動できる統合画像解析システムを開発した。起動速度、処理速度において通常のシステムと遜色のない実用に足りるシステムを構築することができた。

MRI 研究からは、統合失調症の発症早期（臨床病期の 2～3a 期）に視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能が亢進しており、治療臨界期におけるストレス脆弱性の成立機序として重要であること、下前頭回の形態面・機能面について統合失調症の発症前後から慢性期にかけて病態が進行し、言語関連の認知機能障害や妄想等の症状の形成・進行の病態生理を反映している可能性があることが示唆された。初回エピソード統合失調症患者、双極性障害患者、健常者の MRI 脳画像を用いると、80%を超える精度の判別関数を得ることができた。

脳機能画像としての NIRS については、データ解析に必要となる光路長について TRS による全頭計測を行ない、NIRS データについて領域やチャンネル毎の統計解析は適切であるが、領域間の比較は左右半球間の比較を除いては慎重である必要があることを明らかにした。

NIRS 研究からは、両側の腹外側前頭前野（VLPFC）・前頭極・側頭葉前部においてはアットリスク群 ARMS(1b 期)の時点で有意な機能減衰があり、両側の背外側前頭前野（DLPFC）では臨床病期に沿った賦活の減少を認めることを明らかにした。それらをもとに、精神疾患の臨床病期の判定に有用な NIRS 検査を実用化し、その標準検査法を確立し、データ解析法を含めて冊子としてまとめた。

こうした脳画像変化の背景にある病態生理として、脳内物質・情報処理・認知機能について検討を行なった。

脳内物質を反映すると考えられる血中物質について、BDNF 濃度の低下と、

慢性期患者における D 型セリン濃度の低下を認め、また前頭前野におけるグルタミン酸系の神経生化学的変化が病期進行の背景となっていることを示した。

事象関連電位を用いた脳内情報処理についての検討からは、duration MMN に反映される自動的処理が臨床病期に依存し、ARMS 群には異種性が存在していることが明らかとなった。

神経心理学的検査を用いた認知機能についての検討からは、言語性記憶・運動速度・注意と情報処理速度で病期の進行に伴う低下(横断研究)、および ARMS 群から FEP 群へ移行した症例における低下(縦断研究)が明らかとなった。

□□

分担研究者

- 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)
根本 清貴 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 精神病態医学分野 講師)
鈴木 道雄 (富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学分野 教授)
山末 英典 (東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 准教授)
高柳陽一郎 (東京都立松沢病院 精神科 医長)
檀 一平太 (自治医科大学医学部先端医療技術開発センター 准教授)
笠井 清登 (東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 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)
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)

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って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。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ことも目標とした。

研究期間の最終年度にあたる本年度は、これまでの研究成果にもとづいてこれらの脳画像検査法の標準化を行い普及を図るとともに、標準化した検査法にもとづいた結果を明らかにすることに重点をおいた。

B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察

(1) 事象関連電位 (分担：住吉)

B. 研究方法

対象は、精神疾患の分類と診断の手引き(DSM)-IV-TR 版の統合失調症の診断基準を満たす発症から2年以内の初回エピソード患者(19名)、同慢性期患者11名、およびアットリスク精神状態(At risk mental state, ARMS; Yung 2003)の診断基準を満たす患者15名である。年齢と性別をマッチさせた健常被験者20名からもデ

ータを得、比較検討を行った。

すべての被験者より文書による同意を得た。本研究は富山大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

MMNの測定は既報(Higuchi et al 2010)に準じて行い、前頭誘導におけるdMMNを対象とした。

C. 研究結果

dMMN振幅は、健常者>初回エピソード統合失調症>慢性統合失調症、およびAMRS>初回エピソード統合失調症>慢性統合失調症であった。一方、健常者とAMRS間に有意差は認めなかった。

D. 考察

今年度の研究により、以下のことが明らかになった。

(1) 統合失調症患者では、病期進行に伴い、dMMN振幅が減弱し、これまでの報告と一致する結果が得られた。

(2) 一方、ARMS群のdMMN振幅は、健常群と差がなく、統合失調症のいずれの病期における値よりも大きかった。この所見は、ARMSのすべてが後に精神病を発症するわけではない(ARMSの異種性)を反映している可能性を示唆すると思われる。

(2) MRI データ解析システムの構築

(分担：根本)

B. 研究方法

1) 基本システム(Operating System; OS)の選定: OSとしてはUbuntu 10.04 LTSを選定した。

2) 画像解析ソフトウェアの選定: 画像解

析でよく使われており、再配布可能なライセンスを有する以下の12のソフトウェアを選定し、システムに組み込んだ：3D Slicer、AFNI、AMIDE、Caret、FSL、ITK、LIPSIA、MINC software packages、MRIConvert、MRIcron、Virtual MRI、(x)Medcon。

3) ユーザーインターフェースのカスタマイズ：ユーザーインターフェースをWindowsとほぼ同様とした。

4) USB起動できるためのシステム構築：USBメモリにインストールできる配布可能なパッケージとし、Lin4Neuroと命名した。

5) 処理速度の計測

6) インターネットでの公開：
(<http://www.lin4neuro.net>)

C. 研究結果

1) ユーザーインターフェースのカスタマイズ効果：すぐに必要なソフトウェアを起動することができ、速やかに解析作業にとりかかることができた。

2) 処理速度の測定結果：ワークステーションで40秒で起動できた。これはUSBメモリから直接起動しても、ほぼ同じ結果であった。処理速度も、ハードディスクにインストールした場合と同等の結果が得られた。

3) インターネットで公開したことによる反響：半年間で約5000アクセスが認められ、ジョージア工科大のクラスで使用されている。

D. 考察

Lin4Neuroは、速やかに解析にとりかかることを可能にした。処理速度の測定に

おいて、USB起動でもハードディスク起動システムと何ら遜色がなかった。さらに、このシステムを用いることでUSBメモリを持ち歩けば、コンピュータを問わず全く同じ環境を再現することができる。これにより、多施設共同研究において同一の環境を構築することができる。

(3)MRI 所見の縦断的検討 (分担：鈴木)

B. 研究方法

初回エピソードの統合失調症患者18例（男12女6、平均年齢23.1歳）、統合失調型障害患者13例（男9女4、平均年齢22.8歳）と健常者20名（男11女9、平均年齢23.2歳）において初回（ベースライン）のMRIを撮像し、その2～3年後に2回目（フォローアップ）のMRI撮像を行い、その比較を行った。

C. 研究結果

(1) 脳下垂体体積の比較

ベースライン時の横断的比較では、統合失調症患者における脳下垂体の体積（平均 768mm^3 ）は、統合失調型障害患者（ 703mm^3 ）および健常者（ 719mm^3 ）より有意に大きかった。フォローアップ時の比較では、統合失調症患者（ 830mm^3 ）および統合失調型障害患者（ 762mm^3 ）の脳下垂体体積は、健常者（ 688mm^3 ）より有意に大きかった。

ベースライン時とフォローアップ時の縦断的比較では、統合失調症患者および統合失調型障害患者では脳下垂体体積の有意な増加が認められたが、健常者では有意な変化はなかった。脳下垂体体積の縦断的な変化の程度は、統合失調症患者

および統合失調型障害患者では健常者より有意に大きかったが、両患者群では有意差はなかった。

(2) 縦断的体積変化と臨床指標との相関

統合失調症患者において、脳下垂体体積の増大がより顕著であるほど、妄想の経時的改善が不良であり、またフォローアップ時の思考障害がより強かった。統合失調型障害患者では相関は認められなかった。服薬量と脳下垂体の体積変化との相関はなかった。

D. 考察

近年のMRI研究では、初回エピソード精神病、初期の統合失調症および統合失調型障害、at risk mental state (ARMS) の患者における脳下垂体の体積増加が報告されている。

本研究の初回エピソード統合失調症患者および統合失調型障害患者において、脳下垂体に認められた進行性体積増大は、発症早期（臨床病期の2~3a期）には視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能が亢進しており、治療臨界期におけるストレス脆弱性の成立機序として重要であることを示唆する。しかし、抗精神病薬の影響、ホルモンレベルと脳体積との関連などについてはさらに検討が必要である。

(4)MRI・fMRI・MRS研究（分担：山末）

B. 研究方法

(1)脳形態MRI解析

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で診断した慢性期の右利きの統合失調症男性患者29例および、年齢や性別を一致

させた右利きの健常対照群合計29名、同様に病初期患者15名とその対照16名、前駆期患者16名とその対照16名を対象とした。

(2)Functional-MRI (f-MRI)

アットリスク患者11名、統合失調症患者20名および健常対照20名を対象とし、GE3 テスラMRI装置を用いて、言語プライミング課題による脳活動を記録した。

(3)¹H-MR Spectroscopy (¹H-MRS)

データ収集を継続し、前駆期患者16名、病初期統合失調症患者13名、慢性期統合失調症患者30名と健常対照70名を対象とし、内側前頭前野について検討した。

C. 研究結果

(1)脳形態MRI解析

慢性期では左右両側の前部・後部両方の有意な下前頭回灰白質体積減少を認めた ($p<0.05$)。慢性期では左半球の前部下前頭回体積減少が顕著な患者ほど妄想症状が重度であった ($\rho = -0.492, p = 0.007$)。病初期群では、右の前部の灰白質体積が有意に小さいことが示された ($p=0.019$)。

(2)fMRI

左半球の下前頭回後部で、健常対照群と比較して前駆期群で有意な% Signal Change の差の低下 ($p=0.003$) を認めた。同様に左半球の下前頭回後部の健常対照群と発症群では差のある傾向 ($p=0.07$) を認めた。この前駆期群での左半球の下前頭回後部のプライミング課題遂行中の活動低下は言語流暢性課題成績と有意に相関していた ($p<0.05$)。

(3)¹H-MRS

N-Acetyl Aspartate (NAA)濃度 ($p<0.001$) とグルタミン酸濃度 ($p=0.037$)に有意な

群間差を認めた。内側前頭前野の NAA 濃度の低下は、前駆期群や病初期患者群と比較して慢性期患者群で認め、同部位のグルタミン酸濃度に関しては、前駆期では有意に増加している一方で慢性期には有意に低下し、臨床病期とともに濃度低下も進行する結果を得た。慢性期患者群において、グルタミン酸濃度と PANSS の陰性尺度に有意な相関を認めた ($r=0.56$ $p=0.025$)。

D. 考察

統合失調症の顕在発症に伴い、下前頭回においては、右前部の灰白質体積の減少が先行して生じる可能性が示唆された。これは、病初期には体積減少部位がより限局している事を示した。

fMRI では、前駆期群でプライミング課題施行中の左下前頭回の脳機能の異常が示され、発症群でもその傾向が見られた。言語処理過程の障害が病前から存在し、それが発症脆弱性を示唆する要素である可能性を脳機能のレベルで支持した。

$^1\text{H-MRS}$ では、慢性期患者群における NAA の低下を認め、神経細胞の障害が示唆された。臨床病期が進行するに従ってグルタミン酸濃度の低下を認め、発病前後におけるグルタミン酸の動的変化が進行性の脳病態と関連する可能性を示した。

(5)MRI による精神疾患の判別

(分担：高柳)

B. 研究方法

都立松沢病院にて高解像度 MRI 撮像を行った初回エピソード統合失調症患者 53 名、双極性障害患者 15 名、健常者 40 名

の T1 強調 3D 画像を、Unix ワークステーション上で動作する画像解析ソフト FREESURFER を用いて処理した。自動的に分画された局所大脳皮質体積及び皮質下構造である海馬、扁桃の体積、さらに局所大脳皮質の平均皮質厚を計測し、これらの値を年齢と頭蓋内容積を調整した Z 値に変換したのち、判別分析に用いた。統計処理は統計ソフト SPSS17.0 を用いた。なお判別分析は男女別に行った。

C. 研究結果

ステップワイズ変数選択によって、以下の図の如く判別関数が同定された。男性においては、交差確認後の正判別率は 81.4% (48/59)、女性においては 87.5% (42/48) であり、いずれも高い精度で判別が可能であった。

D. 考察

本研究は、脳形態のみを用いて統合失調症患者、双極性障害患者、健常者との判別を行った初めての試みで、筆者の知りうる限り、このような報告はこれまでにない。加えて、本研究で得られた正判別率は、統合失調症患者と健常者の判別を試みた先行研究 ((Nakamura et al., 2004; Davatzikos et al., 2005; Kawasaki et al., 2007; Yoon et al., 2007; Sun et al., 2009; Takayanagi et al., 2010) と遜色がなかった。このことから、精神疾患の客観的補助診断法としての MRI 画像の有用性が示されたと考えられる。さらに、統合失調症患者は顕在発症後約 1 年の比較的病初期にあり、このことから MRI を補助的に用いた早期診断の可能性も示唆される。

一方、本研究の課題としては以下が考

えられる。①双極性障害患者はそのほとんどが慢性期患者（罹病期間 約 9 年）であり、向精神薬や気分安定薬の服用が脳形態に影響を及ぼしている可能性は否定できない。②双極性障害患者のサンプル数 (N=15) が統合失調症患者 (N=53) と比べ少なく、判別率は良好であったものの、判別関数の妥当性については、将来さらに別のコホートによってなされる事が望ましい。

(6)NIRS の光路長の検討 (分担：檀)

B. 研究方法

対象は正常成人 10 例（平均 33.0 ± 4.3 歳、男性 6 例、女性 4 例）であった。各々の被験者の全頭部において 82 点の計測点を設定し、光路長、吸収係数、散乱係数を計測した。

TRS 計測データを用いて、各被験者における全光路長の分布を計算し、その 9 人分の平均を求め確率表現を行い、その結果を脳表上に投影した。頭の領域における光路長分布について、大脳皮質を左右それぞれ後頭葉 (R1)、頭頂葉(R2)、側頭葉(R3)、前頭葉(R4)に分け、光路長の平均値を算出した。

C. 研究結果

全体的な傾向としては、側頭部の光路長（約 12~15cm）は、他の部位（約 17~20cm）と比較して短い傾向が認められた。また、この傾向は波長及び左右の違いに関わらず認められた。光路長分布には以下のような傾向が見られた：グループ平均の隣接領域の光路長の差は少ない、グループ平均の左右対称位置にある領域

の光路長の差は少ない、光路長の被験者間のばらつきは大きくて 23%、光路長の分布には領域に応じたパターンがある。統計解析において、側頭葉と他の領域との有意差が頑健に検出された。

D. 考察

各波長とも側頭部から頭頂部の光路長は前頭部や後頭部よりも短い傾向を示した。側頭部から頭頂部の Sylvian vein などの太い静脈や側頭筋が頭頂部の吸光度を増大させ、他の部位の光路長よりも短くした可能性が考えられる。

光路長分布の統計的比較からは、①同一被験者の隣接領域における光路長の差は少ない、②同一被験者の左右対称位置にある領域において光路長の差は少ない、③光路長の被験者間のばらつきは大きい、ことが明らかとなった。したがって異なる領域間の直接比較はできず、たとえば領域を ANOVA の要因に組み込むことは適切ではなく、側性を解析するにあたって、対応チャンネル間の Hb シグナルを比較することは有効であると考えられる。

(7)NIRS・ERP・BACS・MEG (分担：笠井)

B. 研究方法

(1) NIRS

言語流暢性課題・乱数生成課題・Go-NoGo 課題について、精神病発症リスク (ARMS) 群（臨床病期の 1b 期）、初回エピソード精神病 (FEP) 群（同 2 期）、慢性期統合失調症 (ChSZ) 群（同 3b 期）に対して、ヘモグロビン変化量を測定した。

(2) ERP

duration MMN と frequency MMN につい

て、ARMS 患者 18 名、FEP 患者 16 名、健常者 21 名を対象に検討を行なった。

(3)神経心理検査 (BACS)

ARMS 群 (1b 期) 28 名、FEP 群 (同 2 期) 16 名、ChSZ 群 (同 3b 期) 17 名を対象に、統合失調症認知評価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : BACS) の日本語版で認知機能障害を検討した。

(4) MEG・生体内物質

204ch の MEG を用いてミスマッチ陰性電位 (MMN) を測定した。また、血漿中に含まれる D 型・L 型セリンなどのアミノ酸の測定を行い、臨床病期毎の比較を行った。

C. 研究結果

(1) NIRS

両側の腹外側前頭前野 (VLPFC)、前頭極、側頭葉前部においては、健常対照群と比較してアットリスク群 ARMS(1b 期)の時点で有意な減衰があり、FEP と ChSZ でも大きな変化がなかった。両側の背外側前頭前野 (DLPFC) では、臨床病期に沿った賦活の減少が認められた。

(2) ERP

Duration MMN において ARMS 群が健常群よりも振幅が有意に小さかった。Frequency MMN 振幅は 3 群間で有意差を認めなかった。

(3)神経心理検査 (BACS)

病期横断的に行った検討では、言語性記憶、運動速度、注意と情報処理速度で病期の進行に伴う認知機能の低下を認めた。縦断検討例に対して行った解析では、ARMS 群、FEP 群の 0 ヶ月と 3 ヶ月で、診断の主効果のみを認め検査時期の交互

作用を認めなかったものの、追跡期間中に ARMS 群から FEP 群へ移行した症例で、認知機能の低下を認めた。

(4) MEG/生体内物質

D 型セリンは慢性期統合失調症で有意な低下を認めた。

D. 考察

NIRS・ERP・BACS では、臨床病期による脳機能障害の違いがある可能性を示唆した。NIRS など一部の結果から、病期の進行に伴って障害が重症化することが捉えられた可能性がある。

(8)神経栄養因子・成長因子 (分担：橋本)

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 BDNF および EGF 濃度を ELISA 法を用いて測定した。アミノ酸 (D 型セリン、L 型セリン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸) 濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。

C. 研究結果

本年度は、健常者 6 例、健常双生児 25 例、統合失調症患者 12 例、ARMS 患者 21 例の血漿中 BDNF および EGF 濃度を ELISA で定量した。さらに全サンプル中の血漿中アミノ酸濃度は、HPLC で定量した。今回の全て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

BDNF は脳の発達過程における神経伝

達に深く関わっている事より、今回の統合失調症患者における血漿中 BDNF の減少は、この疾患の発達障害仮説と関係している可能性もある。EGF については健常者と患者群では有意な差は無かった。

(9)NIRS 先進医療の基盤整備(分担:福田)

B. 研究方法

NIRS を fMRI や SPECT など他の脳機能画像検査法と比較すると、利点として、①座位など自然な状況で検査ができるので、日常生活に近い状態の脳機能を明らかにできる (real-world neuroimaging)、②発話や運動を行いながら検査ができるので、刺激処理 (入力) だけでなく反応行動 (出力) にともなう脳機能を検討しやすい (例えば two-person neuroscience での利用)、③時間分解能が高いため、脳機能の時間的な変化を捉えることができる、④光を用いて無侵襲であるので、検査を複数回繰返すことによる変化を検討しやすい、⑤他の脳機能画像検査ではアーチファクトの影響を受けやすい前頭極 frontal pole が検討しやすく、そのため前頭極がになう高次な精神機能の検討に適する、という点を挙げる事ができる。

C. 研究結果

精神疾患については、2009 年 4 月に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。

【適応】先進医療の対象となるのは、①うつ症状を呈している、②ICD-10 の F2 (統合失調症圏) または F3 (気分障害圏)

が強く疑われる、③脳器質的疾患に起因するものではない、の条件を満たす場合である。13000 円程度で実施している医療機関が多い。

【施設基準】先進医療を実施するためには、施設基準を満たしていることについて地方厚生局での承認が必要であり、その概要は以下のとおりである。

(1)医師についての基準として、①精神科または心療内科について 5 年以上の経験がある、②精神保健指定医である、③光トポグラフィー検査について 1 年以上の経験がある、④光トポグラフィー検査について 5 症例以上の経験がある。

(2)保険医療機関についての基準として、①精神科・心療内科・神経内科・脳神経外科のいずれかを標榜する、②神経内科または脳神経外科の常勤医がいる、③臨床検査技師がいる、④医療機器保守管理体制が整備されている、⑤倫理委員会があり光トポグラフィー検査について承認を得ている、⑥医療安全管理委員会が設置されている、⑦光トポグラフィー検査について 5 例以上の実績がある。

2010 年度末現在で 10 施設が承認を得ている。

D. 考察

以上に述べた NIRS の標準化検査法およびそれにもとづいて得られたデータの解析法についてまとめた冊子を作成し、全国の研究者に配布した。

その構成は以下のとおりである：第 1 章 測定の原理、第 2 章 記録法、第 3 章 波形の読み方、第 4 章 健常者波形、第 5 章 疾患波形、第 6 章 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム、第 7

章 評価の書き方、第 8 章 症例紹介、第 9 章 先進医療の実際、第 10 章 検査に必要な書類、第 11 章 検査実施に関する Q&A。

E. 結論

脳画像にもとづいた臨床病期概念の普及を図るため、脳画像検査ための基盤を整備し、それにもとづいた検討を行なった。

脳構造画像としての MRI については、多施設共同研究に向けた共通画像解析システムとして Ubuntu Linux をベースにした USB メモリから起動できる統合画像解析システムを開発した。起動速度、処理速度において通常のシステムと全く遜色がなく、実用に足りるシステムを構築することができた。

MRI 研究からは、統合失調症の発症早期（臨床病期の 2～3a 期）に視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能が亢進しており、治療臨界期におけるストレス脆弱性の成立機序として重要であること、下前頭回の形態面・機能面について統合失調症の発症前後から慢性期にかけて病態が進行し、言語関連の認知機能障害や妄想等の症状の形成・進行の病態生理を反映している可能性があることが示唆された。初回エピソード統合失調症患者、双極性障害患者、健常者の MRI 脳画像を用いると、80%を超える精度の判別関数を得ることができた。

脳機能画像としての NIRS については、データ解析に必要となる光路長について TRS による全頭計測を行ない、NIRS データについて領域やチャンネル毎の統計解析

は適切であるが、領域間の比較は左右半球間の比較を除いては望ましくないことを明らかにした。

NIRS 研究からは、両側の腹外側前頭前野 (VLPFC)・前頭極・側頭葉前部においてはアットリスク群 ARMS(1b 期)の時点で有意な減衰があり、両側の背外側前頭前野 (DLPFC) では臨床病期に沿った賦活の減少を認めることを明らかにした。それらをもとに、精神疾患の臨床病期の判定に有用な NIRS 検査を実用化し、その標準検査法を確立し、データ解析法を含めて冊子としてまとめた。

こうした脳画像変化の背景にある病態生理として、脳内物質・情報処理・認知機能について検討を行なった。

脳内物質を反映すると考えられる血中物質について、BDNF 濃度の低下と、慢性期患者における D 型セリン濃度の低下を認め、また前頭前野におけるグルタミン酸系の神経生化学的変化が病期進行の背景となっていることを示した。

事象関連電位を用いた脳内情報処理についての検討からは、duration MMN に反映される自動的処理が臨床病期に依存し、ARMS 群には異種性が存在しうることが明らかとなった。

神経心理学的検査を用いた認知機能についての検討からは、言語性記憶・運動速度・注意と情報処理速度で病期の進行に伴う低下（横断研究）、および ARMS 群から FEP 群へ移行した症例における低下（縦断研究）が明らかとなった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（英文論文）

- [1] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response. In: Ritsner M. (Ed). Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Vol III Springer (in press)
- [2] Sumiyoshi T., Tsunoda M., Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Itoh H., Suzuki M., Kurachi M.: Serotonin-1A receptor gene polymorphism and the ability of antipsychotic drugs to improve attention in schizophrenia. *Advances in Therapy* 27:307-313, 2010.
- [3] Bubenikova-Valesova B., Svoboda J., Horacek J., Sumiyoshi T.: Effect of tandospirone, a serotonin-1A receptor partial agonist, on information processing and locomotion in dizocilpine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)* 212:267-76, 2010
- [4] Uehara T., Sumiyoshi T., Seo T., Matsuoka T., Itoh H., Suzuki M., Kurachi M.: Neonatal exposure to MK-801, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, enhances methamphetamine-induced locomotion and disrupt sensorimotor gating in pre-and postpubertal rats. *Brain Research* 1352:223-30, 2010
- [5] Matsuoka T., Sumiyoshi T., Tsunoda M., Takasaki I., Tabuchi Y., Uehara T., Itoh H., Suzuki M., Kurachi M.: Change in the expressions of myelination/oligodendrocyte-related genes during puberty in the rat brain. *Journal of Neural Transmission* 117:1265-68, 2010.
- [6] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Itoh T., Seo T., Suzuki M.: Effect of tandospirone on mismatch negativity and cognitive performance in schizophrenia: A case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30:732-4, 2010.
- [7] Sumiyoshi C. Kawakubo Y., Suga M., Sumiyoshi T., Kasai K. : Impaired ability to organize information in individuals with autistic spectrum disorders and their siblings. *Neuroscience Research* 69:252-7, 2011.
- [8] Nemoto K, Dan I, Rorden C, Ohnishi T, Tsuzuki D, Okamoto M, Yamashita F, Asada T. (2011) Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis. *BMC Med Imaging*. 11:3.
- [9] Ota M, Nemoto K, Sato N, Mizukami K, Yamashita F, Asada T. (2010) Relationship between white matter T2 hyperintensity and cortical volume changes on magnetic resonance imaging in healthy elders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Sep 24. [Epub ahead of print]
- [10] Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Tachikawa H, Ota M, Takeda T, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T. (2010) Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly. *Psychiatry Clin Neurosci*. 64(4):421-5.
- [11] Takahashi T., Zhou S-Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Suzuki M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [12] Aleksic B., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Ujike H., Suzuki M., Inada T., Hashimoto R., Takeda M., Iwata N., Ozaki N. Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population.

- Schizophrenia Research, 118: 113-117, 2010.
- [13] Nishii H., Yamazawa R., Shimodera S., Suzuki M., Hasegawa T., Mizuno M. Clinical and social determinants of a longer duration of untreated psychosis of schizophrenia in a Japanese population. *Early Intervention in Psychiatry*, 4: 182-188, 2010.
- [14] Koide T., Aleksic B., Ito Y., Usui H., Yoshimi A., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Takeda M., Iwata N., Ozaki N. A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2 gene (DPYSL2) with schizophrenia in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 55: 469-472, 2010.
- [15] Kushima I., Aleksic B., Ito Y., Nakamura Y., Nakamura K., Mori N., Kikuchi M., Inada T., Kunugi H., Nanko S., Kato T., Yoshikawa T., Ujike H., Suzuki M., Iwata N., Ozaki N. Association study of ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) with bipolar disorder and schizophrenia in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 55: 133-136, 2010.
- [16] Takahashi T., Wood S.J., Kawasaki Y., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C. Lack of progressive gray matter reduction of the superior temporal subregions in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 117: 101-102, 2010.
- [17] Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R., Walterfang M., Phillips L.J., Soulsby B., Kawasaki Y., McGorry P.D., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C. Superior temporal gyrus volume in antipsychotic-naive people at risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 196: 206-211, 2010.
- [18] Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Tanino R., Nakamura K., Kawasaki Y., Seto H., Kurachi M. A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 119: 65-74, 2010.
- [19] Takayanagi Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Takahashi T., Orikabe L., Toyoda E., Mozue Y., Sato Y., Itokawa I., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., Matsushita M., Suzuki M. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34: 10-17, 2010.
- [20] Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Masuda N., Mozue Y., Nakamura K., Kawasaki Y., Itokawa M., Sato Y., Yamasue H., Kasai K., Okazaki Y., Suzuki M. Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 121: 55-65, 2010.
- [21] Abe O., Yamasue H., Yamada H., Aoki S., Kasai K., Inoue H., Takei K., Suga M., Matsuo K., Kato T. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 181: 64-70, 2010.
- [22] Inoue H., Yamasue H., Tochigi M., Takei K., Suga M., Abe O., Yamada H., Rogers M., Aoki S., Sasaki T., Kasai K. (2010) Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes. *Brain Res* 1331: 51-57.
- [23] Abe O., Yamasue H., Yamada H., Masutani Y., Kabasawa H., Sasaki H., Takei K., Suga M., Kasai K., Aoki S., Ohtomo K. (2010) Sex dimorphism in gray/white matter

- volume and diffusion tensor during normal aging. *NMR in Biomedicine* 23: 446-58.
- [24] Abe O, Takao H, Gonoi W, Sasaki H, Murakami M, Kabasawa H, Kawaguchi H, Goto M, Yamada H, Yamasue H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K(2010) Voxel-based analysis of the diffusion tensor. *Neuroradiology* 52: 699-710.
- [25] Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K(2010) Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults. *Biological Psychiatry* 68:1066-72.
- [26] Gonoi W, Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Takao H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K(2010) Age-related changes in regional brain volume evaluated by atlas-based method. *Neuroradiology* 52: 865-73. .
- [27] Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K(2010) Gray and White Matter Asymmetries in Healthy Individuals Aged 21-29Years: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study. *Human Brain Mapping Sep* [Epub ahead of print].
- [28] Sugishita K, Yamasue H, Kasai K(2010) Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea improved negative symptoms in a patient with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 64: 665.
- [29] Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gonoi W, Takano Y, Takei K, Kasai K, Ohtomo K(2011) Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia. *Neuroradiology Jan* [Epub ahead of print].
- [30] Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T: Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: a MEG study. *Schizophr Res* 117: 61-67, 2010.
- [31] Ishikawa, M. and Hashimoto, K. (2010) The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *J. Receptor Ligand Channel Res.* 3, 25-36.
- [32] Okamura, N., Reinscheid, R., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Neuropeptide S attenuates neuropathological, neurochemical and behavioral changes induced by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Neuropharmacology* 58, 166-172.
- [33] Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in patients with Alzheimer's disease. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 6.
- [34] Toyohara, J., Ishiwata, K., Sakata, M., Wu, J., Nishiyama, S., Tsukada, H. and Hashimoto, K. (2010) In vivo evaluation of ^{11}C nicotinic acetylcholine receptor agonists [11C]A-582941 and [11C]A-844606 in mice and conscious monkeys. *PLoS ONE* 5, e8961.
- [35] Shirayama, Y., Obata, T., Matsuzawa, D., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., Ikehira, H., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2010) Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are associated with the neurocognitive deficits in schizophrenia: a preliminary study. *Neuroimage* 49, 2783-2790.
- [36] Iwayama, Y., Hattori, E., Maekawa, M., Yamada, K., Toyota, T., Ohnishi, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Kikuchi, M., Hashimoto, K., Iyo, M.,

- Inada, T., Kunugi, H., Ozaki, N., Iwata, N., Nanko, S., Iwamoto, K., Okazaki, Y., Kato, T. and Yoshikawa, T. (2010) Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. B* 153B, 484-493.
- [37] Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Fluvoxamine for aripiprazole-associated akathisia in patients with schizophrenia: a potential role of sigma-1 receptors. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 11.
- [38] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hashimoto, K. and Hamazaki, T. (2010) Omega-3 fatty acids for the secondary prevention of posttraumatic stress disorder following an accidental injury: An open-label pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30, 217-219.
- [39] Hindmarch, I. and Hashimoto, K. (2010) Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Human Psychopharmacol. - Clin. Exp.* 25, 193-200.
- [40] Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Fluvoxamine for blonanserin-associated akathisia in patients with schizophrenia: report of 5 cases. *Ann Gen Psychiatry* 9, 17.
- [41] Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in intensive care units: report of 5 cases. *Ann Gen Psychiatry* 9, 18.
- [42] Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Horio, M., Hagiwara, H., Tanibuchi, Y. and Iyo, M. (2010) Effects of cilostazol on cognitive deficits in mice after repeated administration of phencyclidine. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 26-29.
- [43] Shirayama, Y. and Hashimoto, K. (2010) A case of psychotic depression treated with fluvoxamine monotherapy. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 53-54.
- [44] Kishimoto, A., Todani, A., Miura, J., Kitagaki, T. and Hashimoto, K. (2010) The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 23.
- [45] Hashimoto, K. (2010) Editorial: Novel therapeutic drugs for neuropsychiatric disorders. *Open Med. Chem. J.* 4, 1-2.
- [46] Hashimoto, K. (2010) Glycine transport inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Open Med. Chem. J.* 4, 10-19.
- [47] Toyohara, J. and Hashimoto, K. (2010) ?7 Nicotinic receptor agonists: potential therapeutic drugs for treatment of cognitive impairments in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Open Med. Chem. J.* 4, 37-56.
- [48] Arai, M., Yuzawa, H., Nohara, I., Ohnishi, T., Obata, N., Iwayama, Y., Haga, S., Toyota, T., Ujike, H., Arai, M., Ichikawa, T., Nishida, A., Tanaka, Y., Furukawa, A., Aikawa, Y., Kuroda, O., Niizato, K., Izawa, R., Nakamura, K., Mori, N., Matsuzawa, D., Hashimoto, K., Iyo, M., Sora, I., Matsushita, M., Okazaki, Y., Yoshikawa, T., Miyata, T. and Itokawa, M. (2010) Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 589-597.
- [49] Hashimoto, K. (2010) Comments to "The effect of risperidone on D-amino acid oxidase activity as a hypothesis for a novel mechanism of action in the treatment of schizophrenia". *J. Psychopharmacol.* 24, 1133-1134.
- [50] Shiina, A., Shirayama, Y., Niitsu, T.,

- Hashimoto, T., Yoshida, T., Hasegawa, T., Haraguchi, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fujisaki, M., Fukami, G., Nakazato, M., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 27.
- [51] Furuse, T. and Hashimoto, K. (2010) Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for postoperative delirium: report of 3 cases. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 28.
- [52] Nakazato, M., Hashimoto, K., Schmidt, U., Tchanturia, K., Campbell, I.C., Collier, D.A., Iyo, M. and Treasure, J. (2010) Serum glutamine, set shifting ability and anorexia nervosa. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 29.
- [53] Hashimoto, K. (2010) Abnormality of cerebral perfusion in the posterior cingulate gyrus of a refractory patient with schizophrenia and minocycline treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1132.
- [54] Hashimoto, K. (2010) Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64, 341-357.
- [55] Tanibuchi, Y., Wu, J., Toyohara, J., Fujita, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Characterization of [3H]CHIBA-1001 binding to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain from rat, monkey, and human. *Brain Res.* 1348, 200-208.
- [56] Hashimoto, K., Fujita, Y., Horio, M., Hagiwara, H., Tanibuchi, Y. and Iyo, M. (2010) Effects of cilostazol on dizocilpine-induced hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 74-78.
- [57] Hashimoto, K. (2010) Neurosteroid pregnenolone and sigma-1 receptor function. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 115.
- [58] Toyohara, J., Wu, J. and Hashimoto, K. (2010) Recent development of radioligands for imaging $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Curr. Top. Med. Chem.* 10, 1544-1557.
- [59] Tanibuchi, Y., Shimagami, M., Fukami, G., Sekine, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen. Hospital Psychiatry* 32, 559.e1-e3.
- [60] Niitsu, T., Shirayama, Y., Fujisaki, M., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2010) Fluvoxamine improved negative symptoms and cognitive impairments in a patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1345-1346.
- [61] Minase, T., Ishima, T., Itoh, K., and Hashimoto, K. (2010) Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by the ROCK inhibitor Y-27632: a potential role of IP3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 648, 67-73.
- [62] Wu, J., Toyohara, J., Tanibuchi, Y., Fujita, Y., Zhang, J., Chen, H., Matsuo, M., Wang, R.F., and Hashimoto, K. (2010) Characterization of [125I]CHIBA-1006 binding to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Brain Res.* 1360, 130-137.
- [63] Fukami, G., Hashimoto, T., Shirayama, Y., Hasegawa, T., Watanabe, H., Fujisaki, M., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2010) Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects. *Ann. Gen. Psychiatry* 9, 37.
- [64] Hashimoto, K. and Ishima, T. (2010) A novel target of action of minocycline in

- NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells: translation initiation factor eIF4A1. *PLoS One* 5, e15430.
- [65] Maekawa, T., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Watanabe, A., Iwayama, Y., Ohba, H., Hattori, E., Yamada, K. and Yoshikawa, T. (2010) Analyses of mechanism for mouse strain-dependent prepulse inhibition point to a role of Shmt1 (SHMT1) in mice and schizophrenia. *J. Neurochem.* 115, 1374-1385.
- [66] Wu, J., Ishikawa, M., Zhang, J., and Hashimoto, K. (2010) Brain imaging of nicotinic receptors in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2010, ID 548913.
- [67] Tanibuchi, Y., Fujita, Y., Horio, M., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2010) Effects of quetiapine on dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in mice: a possible role of the $\alpha 1$ adrenergic receptors. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 8, 133-136.
- [68] Chen, H., Wu, J., Zhang, J. and Hashimoto, K. (2010) Recent topics on pharmacotherapy for amphetamine-line stimulants abuse and dependence. *Curr. Drug Abuse Rev.* 3, 222-238.
- [69] Gong, N., Gao, Z.Y., Huang, J.L., Wang, Y.C., Hashimoto, K. and Wang, Y.X. (2011) A series of DAO inhibitors specifically prevents and reverses formalin-induced tonic pain in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336, 282-293.
- [70] Zhang, L., Haraguchi, S., Koda, T., Hashimoto, K. and Nakagawara, A. (2011) Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice. *J. Biomed. Biotech.* 2011, ID 831092.
- [71] Hashimoto, K. (2011) Role of mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine. *Expert Rev. Neurother.* 11, 33-36.
- [72] Sofuoglu, M., Mooney, M., Kosten, T.R., Walters, A. and Hashimoto, K. (2011) Minocycline attenuates subjective-rewarding effects of dextroamphetamine in humans. *Psychopharmacol.* 213, 61-68.
- [73] Takatsu, Y., Fujita, Y., Tsukamoto, T., Slusher, B. and Hashimoto, K. (2011) Orally active glutamate carboxypeptidase II inhibitor 2-MPPA attenuates dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits. *Brain Res.* 1371, 82-86.
- [74] Ozeki, Y., Pickard, B.S., Kano, S.I., Malloy, M.P., Zeledon, M., Sun, D.Q., Fujii, K., Wakui, K., Shirayama, Y., Fukushima, Y., Kunugi, H., Hashimoto, K., Muir, W.J., Blackwood, D.H. and Sawa, A. (2011) A novel balanced chromosomal translocation found in subjects with schizophrenia and schizotypal personality disorder: altered L-serine level associated with disruption of PSAT1 gene expression. *Neurosci. Res.* 69, 154-160.
- [75] Itoh, K., Ishima, T., Kehler, J. and Hashimoto, K. (2011) Potentiation of NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells by papaverine: role played by PLC-gamma and IP3 receptors. *Brain Res.* 1377, 32-40.
- [76] Hashimoto, K. and Ishima, T. (2011) Neurite outgrowth mediated by translation elongation factor eEF1A1: a target for antiplatelet agent cilostazol. *PLOS ONE* 6, e17431.
- [77] Hashimoto, K. (2011) Novel potential therapeutic approaches for schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 17, 92-93.
- [78] Hashimoto, K. (2011) Glycine transporter-1: a potential therapeutic target for schizophrenia. *Curr. Pharm.*