

G. 研究発表

1. 論文発表

【著書】

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)

住吉太幹、川崎康弘、鈴木道雄：精神病未治療期間：定義、測定および転帰との関連。ヘンリー J. ジャクソン・パトリック D. マクゴーリ 編集；水野雅文、鈴木道雄、岩田仲生 監訳 「早期精神病の診断と治療」、p.122-139, 医学書院、東京、2010

住吉太幹：非定形抗精神病薬の認知機能に対する効果。石郷岡 純、岡崎 祐士、樋口 輝彦 編 「統合失調症治療の新たなストラテジー」、p.165-172 先端医学社、東京。

住吉太幹：新規抗精神病薬の薬理、臨床応用：ペロスピロン。中村 純 編、「《精神科臨床エキスパートシリーズ》『抗精神病薬完全マスター』」、医学書院（印刷中）

住吉太幹：統合失調症の認知機能はどこまで改善しうるか？山内俊雄 他 編、「精神疾患と認知機能—最近の進歩」、新興医学出版社（印刷中）

【雑誌】

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.

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

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

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.

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.

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.

住吉太幹、川崎康宏、高橋 努、中村主計、樋口悠子、瀬尾友徳、伊東 徹、古市厚志、西山志満子、倉知正佳、鈴木道雄：サイコロシス早期段階における生物学的所見。精神神経学雑誌 112:346-347, 2010.

西山志満子、川崎康弘、住吉太幹、田仲耕大、高橋 努、樋口悠子、古市厚志、松井三枝、倉知正佳、数川 悟、鈴木道雄：統合失調症の早期発見・介入の試み—特殊外来の現状と課題—。精神科 17:230-5, 2010

松岡 理、住吉太幹、鈴木道雄、倉知正佳：髄鞘化関連遺伝子の思春期における発現変化と統合失調症。精神科 2010;17:632-637.

住吉太幹：セロトニン 1A 受容体と統合失調症の認知機能および治療。臨床精神神経薬理 2011;14:349-356.

住吉太幹：統合失調症の早期介入・発症予防における薬物療法。医学のあゆみ 2011;949-945.

2. 学会発表

International Pharmacology-EEG Society - 16th Biennial IPEG Congress にて 1 題 (2010, 10, 7-10, Prague)

Sumiyoshi T, Higuchi Y: LORETA imaging of event-related potentials to evaluate cognitive impairments of schizophrenia and effect of psychotropic drugs.

27th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum - 2010 World Congress, にて 5 題 (Hong Kong, 2010.6.7-10)

Bubenikova-Valesova V, Vrajova M, Sumiyoshi T, Horacek J: The effect of agonist of serotonin-1A receptors on expression of N-methyl-D-aspartate receptors in an animal model of schizophrenia.

Uehara T, Sumiyoshi T, Matsuoka T, Itoh H, Seo T, Suzuki M, Kurachi M: Neonatal exposure to MK-801, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, affects prepulse inhibition and methamphetamine-induced locomotor activity in young adult rats.

Tenjin T, Miyamoto S, Arai J, Kitajima R, Ogino S, Miyatake N, Kubota H, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N: Effect of blonanserin on psychotic symptoms and quality of life in first-episode schizophrenia.

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.

Sumiyoshi T, Tsunoda M, Higuchi Y, Itoh T, Seo T, Itoh H, Suzuki M: Effect of serotonin-1A receptor polymorphisms on the ability of antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia.

7th International Conference on Early Psychosis, にて 1 題 (Amsterdam, 2010)
Nishiyama S, Takahashi T, Tanaka K, Furuichi A, Higuchi Y, Matsui M, Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Kurachi M, Suzuki M: Self-disturbance in ultra-high

risk subjects.

第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40
回日本神経精神薬理学会合同年会
にて 5 題（仙台市、2010.9.15-17）

住吉太幹：統合失調症の認知機能障害の神経生理学的基盤と向精神薬の効果. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害と治療法の開発」.

住吉チカ、西山志満子、水上祐子、住吉太幹：MATRICS 認知機能評価バッテリーの妥当性の検討：機能的転帰の観点から. シンポジウム「認知機能障害に対する治療をどう評価するか」.

兼田康宏、住吉太幹、古郡規雄、伊東 徹、樋口悠子、鈴木道雄、上岡義典、大森哲郎：統合失調症認知評価尺度日本語版を用いた co-primary の検討. シンポジウム「認知機能障害に対する治療をどう評価するか」.

3. その他

(1)国際学会でのシンポジウム組織

2010 年 10 月に開催された **International Pharmacology-EEG Society - 16th Biennial IPEG Congress** において、下記のテーマのシンポジウムを組織した：

“Event-related potentials as a biomarker for cognitive deficits in schizophrenia and medication effects”

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・予防法への応用についての研究

〔分担研究課題〕 脳機能画像研究

分担研究者 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）

研究要旨

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、臨床場面で有用な客観的な指標は未だ確立していない。本研究は、臨床症状と NIRS・ERP・神経心理検査（BACS）・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。

その結果、臨床病期毎に NIRS/ERP/BACS では脳機能障害の違いがある可能性を示唆した。さらに、病期の進行に伴って障害が重症化する所見が得られた可能性がある。今回は一施設での少数例での検討であり、今後、多数例や縦断的検討によって再現性を確認し、病期の確認や、脳機能による臨床評価（症状・機能の重症度）の把握など臨床応用へ向けた検討を進める必要がある。

A. 研究目的

当教室では、非侵襲性マルチモダリティ神経画像を用いた統合失調症早期診断・治療開発研究を開始し、比較的短期間に症状が顕在化する群の検出や統合失調症に特異的な前駆状態の診断に寄与するためのバイオマーカーの探索を進めている。

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

ないことから、本研究では、臨床神経生理検査（NIRS/ERP/MEG）・神経心理検査（BACS）と遺伝子・生体内物質測定との関連について臨床病期に即した検討を行った。

B. 研究方法

前駆期（アットリスク）患者、初発患者、慢性期患者及び健常者を対象とし、神経画像は近赤外線スペクトロスコーピー（NIRS）、ERP/MEG を組み合わせて用い、神経心理検査（BACS）、さらに遺伝子や d-serine 等

の生体内物質を計測した。本研究は東京大学医学部倫理委員会に承認され、全例の被験者に文書を用いて説明し書面にて同意を得ている。

(1) NIRS

52チャンネルのNIRS装置(ETG-4000, 日立メディコ社製)を用いて、酸素化ヘモグロビン濃度長変化量([oxy-Hb])、および脱酸素化ヘモグロビン濃度長変化量([deoxy-Hb])を測定した。言語流暢性課題は、提示された文字で始まる単語をできるだけ多くあげてもらおう letter version を採用した。NIRSプローブキャップについては、国際10/20法に基づき、一番下のプローブの列がFp1-Fp2ラインを通るように前頭部に装着固定した。

研究協力者については、東京都立松沢病院と協力して症例を蓄積し、統合失調症の臨床病期に注目して検討を行った。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、言語流暢性課題中のヘモグロビン変化量を測定した。

また、乱数生成課題やGo-NoGo課題など別課題においても統合失調症の脳機能異常の把握や臨床指標との関連を検討した。

(2) ERP

ERP成分の一つであるミスマッチ陰性電位(MMN)を指標として用いた。MMNは統合失調症で振幅減衰が繰り返し報告されている他、比較的疾患特異性が高いとされている。今回、我々は、遺伝的素因を反映すると報告されている duration

MMN と進行性変化を反映すると報告されている frequency MMN を用いて予備的な検討を行った。対象はARMS患者18名、FEP患者16名、健常者21名である。duration MMN 課題では標準刺激を1000Hz, 50ms、逸脱刺激を1000Hz, 100msとし、frequency MMN 課題では標準刺激は同じで逸脱刺激を1200Hz, 50msとした。逸脱刺激を200回、標準刺激を1800回提示し、音は無視して無音のアニメビデオを鑑賞するよう教示した。64ch脳波記録装置(Electrical Geodesic, Inc)を用いて脳波を記録してMMNを測定した。

(3)神経心理検査(BACS)

精神病発症リスク(ARMS)群(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、統合失調症認知評価尺度(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS)の日本語版を用いて、臨床病期の違いによる認知機能障害の変化を検討した。また、精神病発症リスク(ARMS)群(1b期)、初回エピソード精神病(FEP)群(2期)に対して縦断的に検査を行って認知機能変化を検討した。

精神病発症リスク(ARMS)群(1b期)28名、初回エピソード精神病(FEP)群(同2期)16名、慢性期統合失調症(ChSZ)群(同3b期)17名を対象とした。病前推定知能指数は3群でマッチさせ、年齢はChSZ群を除いた2群でマッチさせた。ARMS群、FEP群は3か月毎に統合失調症認知評価尺度日本語版を施行したが、ChSZ群は一回のみ施行した。

(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。duration MMN 課題では標準刺激を 1000Hz, 50ms、逸脱刺激を 1000Hz, 100ms とし、frequency MMN 課題では標準刺激は同じで逸脱刺激を 1200Hz, 50ms とした。健常者と、年齢・性別・病前 IQ を一致させた統合失調症群 (主に 3a、3b 期) に対して測定した。

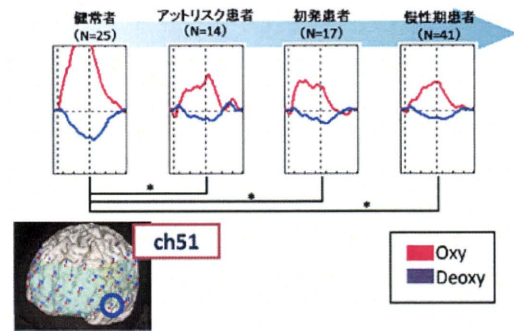
NMDA 受容体 agonist である D 型セリンはグルタミン酸伝達系を介して統合失調症の病態基盤に関与することが知られているが、統合失調症群において血清中で低下することが報告されている。精神病発症リスク (ARMS) 群 (1b 期)、初回エピソード精神病 (FEP) 群 (2 期) に対して縦断的に、慢性期統合失調症 (ChSZ) 群 (3b 期) に対して横断的に血漿中に含まれる D 型・L 型セリンなどのアミノ酸の測定を行い、臨床病期毎の比較を行った。

C. 研究結果

(1) NIRS

アットリスク群、初発群、慢性期群、及び健常対照群について、言語流暢性課題中の [oxy-Hb] 平均変化量を比較したところ、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 (図 1)。

図1. 左下前頭回における脳賦活 NIRSを用いた検討



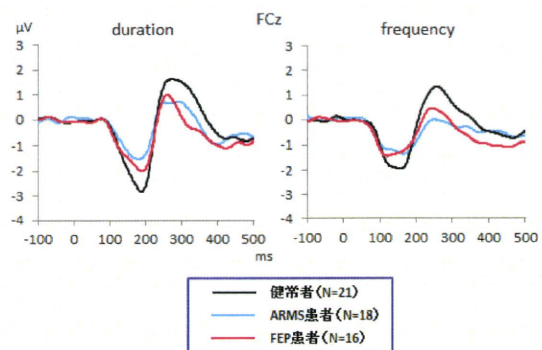
その一方で、両側の背外側前頭前野 (DLPFC) では、臨床病期に沿った賦活の減少が認められた。

また、乱数生成課題や Go-NoGo 課題など別課題でも統合失調症の脳機能異常を捉えられることを確認し、それぞれ発症年齢や易興奮性といった臨床症状との関連を見出した。

(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 (図 2)。今後、縦断的検討を行うことによって、ARMS から FEP への移行リスクと duration MMN 振幅との関連の知見が得られる見込みである。

図2. MMN波形



(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。特にこれらのドメインで精神病発症リスク (ARMS)群 (1b 期) で既に健常者と比較して低下が認められたことは、精神病発症リスクの初期のスクリーニングに有用である可能性を示唆する。

ま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。この結果は、BACS で評価される認知機能が発症や予後予測因子となる可能性を示唆している。

(4) MEG/生体内物質

健常者 37 名と慢性期統合失調症 37 名を対象として D 型セリンの群間比較を行い、慢性期統合失調症で有意な低下を認めた。更に D 型セリンの測定を精神病発症リスク (ARMS)群 (1b 期)、初回エピソード精神病 (FEP)群 (2 期) に対して縦断的に行い検体を蓄積中である。

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。

今回は一施設での少数例での検討であり、今後、多数例や縦断的検討によって再現性を確認し、病期の確認や、症状・機能の重症度の把握など臨床応用へ向けた検討を進める必要がある。

今回の結果から、臨床病期の把握が生

物学的指標を用いて精度高く可能となれば、臨床現場での診断・治療の客観化・適正化につながりうると考えられる。

E. 結論

臨床病期の脳病態の進行の存在が NIRS/ERP/BACS によって捉えられた可能性がある。将来の精神科臨床現場への生物学的指標の応用可能性を一步進めることとなった。今後の臨床応用へは、さらなる多数例や縦断的検討で再現性の確認が必要である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between severer dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. **Clinical Neurophysiol.** 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]

Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. **Brain Res.** 1370: 194-203, 2011.

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. **Schizophr Res**, 121: 55-65, 2010.

Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S, Yamada H, Inoue H, Takei K, Aoki S, Kasai K: Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** 260: 465-473, 2010.

Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Takahashi T, Oriabe L, Toyoda E, Mozue Y, Sato Y, Itokawa M, 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. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 34: 10-17, 2010.

Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Kasai K, Ohtomo K: Cerebral asymmetry in patients with schizophrenia: a voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. **J Magn Reson Imaging** 31: 221-226, 2010.

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.

【邦文雑誌・単行本】

滝沢龍、笠井清登. 精神科医を志す君へのメッセージ. In: 精神科研修医ノート. 診断と治療社、東京、(in press)

滝沢龍、笠井清登. 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査(NIRS) — 先進医療『うつ症状の鑑別診断補助』 — In: 加藤進昌・神庭重信・笠井清登(編) TEXT 精神医学(第4版)、南山堂、東京、(in press) .

滝沢龍、笠井清登、福田正人. I. 人間の前頭葉の構造と機能—臨床を理解するための基礎知識. 7. 前頭極FPの構造と機能. In: 専門医のための精神科臨床リユミエール(福田正人・鹿島晴雄(編): 第21巻 前頭葉でわかる精神疾患の臨床)、中山書店、東京、p77-90, 2010.

滝沢龍、笠井清登、福田正人. 気分障害の脳画像研究と先進医療NIRSの紹介 — 光トポグラフィー検査「うつ症状の鑑別診断補助」 — 精神医学 53(4): 383-392, 2011.

笠井清登: 統合失調症の脳病態と早期介入. 棋と脳科学 脳を知る・創る・守る・育む 12: 92-117, 2010.

滝沢龍、西村幸香、小池進介、笠井清登、福田正人. 統合失調症のNIRS研究と臨床応用. 精神科 16(5): 448-456, 2010.

滝沢龍、笠井清登、福田正人. 自分自身

を変えるところと脳 —人間の精神機能と自己制御性—, こころの科学 150号, 特別企画「こころと脳の科学」100-106, 2010.

高野洋輔、切原賢治、笠井清登：初回エピソード統合失調症の画像・神経生理. In: 専門医のための精神科臨床リュミエール7、中山書店、東京、印刷中.

2. 学会発表

【国際学会】

Tada M, Kirihara K, Araki T, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kasai K. Emotional face processing abnormality in patients with schizophrenia: an event-related potential study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 30, 2010. [poster]

Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takayanagi Y, Takano Y, Kinou M, Araki T, Kasai K. Prefrontal hemodynamic change in differential clinical staging of schizophrenia. A multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 29, 2010. [poster]

Nagai T, Tada M, Kirihara K, Koike S, Takano Y, Araki T, Kasai K. Mismatch negativity in patients with at-risk mental state and first-episode schizophrenia patients: a preliminary study. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 29, 2010. [poster]

Takizawa R, Kasai K, Fukuda M: NIRS application to psychiatric diagnosis and clinical evaluation. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Nov 1, 2010. [Symposium]

Araki T, Kasai K. Mismatch negativity in patients with an at risk mental state. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 29, 2010. [Symposium]

Takizawa R, Kasai K, Fukuda M. Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatric disorders. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 29, 2010. [Symposium]

Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Nishimura Y, Kawakubo Y, Koike S, Kasai K. Prefrontal Subregional Hemodynamic Response and the correlation with Symptoms and Functioning in Major Depression: A Multi-Channel NIRS Study. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 21, 2010.

Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between Severer Dorsolateral Prefrontal Dysfunction During Random Number Generation and Earlier Onset in Schizophrenia. Society of Biological

Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 22, 2010.

Takizawa R, Koike S, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Fukuda M, Kasai K. Longer Duration of Untreated Psychosis is Associated with Severer Dorsolateral Prefrontal Hemodynamic Abnormalities in Schizophrenia: A Functional NIRS study. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 22, 2010.[poster]

Takahashi A, Kawakubo Y, Nishimura Y, Kuwabara H, Takizawa R, Kasai K. Predicting the effect of Methylphenidate Hydrochloride in Children with ADHD Using Multi-Channel NIRS. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 20, 2010.[poster]

Kasai K. Interactive neuroimaging assessment through clinical stages in schizophrenia. 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, Apr 13, 2010. [Symposium]

【国内学会】

管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、江口聡、下條千恵、谷口知子、荒木剛、笠井清登：統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後の検討、第14回精神保健予防学会、東京、2010年12

月12日（口頭発表）

小池進介、滝沢龍、西村幸香、高野洋輔、高柳陽一郎、荒木剛、笠井清登：近赤外線スペクトロスコピィ(NIRS)を用いた精神病発症前後の横断的検討、第14回精神保健予防学会、東京、2010年12月11日（口頭発表）

小池進介、高野洋輔、岩白訓周、里村嘉弘、管心、荒木剛、笠井清登：東京大学医学部附属病院「こころのリスク外来」の概況、第14回精神保健予防学会、東京、2010年12月11日（口頭発表）

高野洋輔、山末英典、八幡憲明、笠井清登：統合失調症における対人認知の障害の臨床病期による変化－Functional MRI 研究、第32回日本生物学的精神医学会、小倉、2010年10月9日。（シンポジウム）

高橋礼花、川久保友紀、西村幸香、戸所綾子、桑原斉、滝沢龍、笠井清登：ADHD患児に対する塩酸メチルフェニデートの効果予測のための客観的指標開発。第32回日本生物学的精神医学会、小倉、2010年10月8日。（口頭発表）

井上秀之、山末英典、阿部修、八幡憲明、高野洋輔、岩白訓周、夏堀龍暢、武井邦夫、小池進介、村上瑞穂、桂正樹、五ノ井渉、佐々木弘喜、高尾英正、笠井清登：統合失調症における臨床病期の進行に伴うグルタミン酸神経系の異常：3ステラ MRS を用いた検討。第32回日本生物学的精神医学会、小倉、2010年10月8日。（口頭発表）

小池進介、滝沢龍、西村幸香、高野洋輔、高柳陽一郎、木納賢、荒木剛、笠井清登: 精神病臨床病期の違いによる前頭前野 NIRS 波形の検討. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 9 日. (ポスター)

里村嘉弘、滝沢龍、木納賢、小池進介、西村幸香、笠井清登: 統合失調症の局所脳血液量変化と主観的 QOL との関連. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 9 日. (ポスター)

夏堀龍暢、山末英典、八幡憲明、橋本龍一郎、井上秀之、高野洋輔、岩白訓周、武井邦夫、五ノ井渉、佐々木弘喜、高尾英正、阿部修、笠井清登: 統合失調症における単語の意味および語彙判断のプライミング効果の fMRI 研究. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 9 日. (ポスター)

岩白訓周、山末英典、管心、夏堀龍暢、高野洋輔、井上秀之、里村嘉弘、小池進介、八幡憲明、村上瑞穂、桂正樹、五ノ井渉、佐々木弘喜、高尾英正、阿部修、笠井清登: ARMS (at risk mental state) 群と初発統合失調症群における下前頭回の灰白質体積減少. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 9 日. (ポスター)

笠井清登: 統合失調症の早期介入に対する神経画像の貢献 Integrative neuroimaging studies for schizophrenia targeting early intervention and prevention. 第 32 回日本生物学的精神医学会、小倉、2010 年 10 月 7 日. (ランチョンセミナー)

笠井清登: 統合失調症の臨床病期に即した脳病態解明と早期介入. 第 33 回日本神経科学大会、第 53 回日本神経化学学会大会、第 20 回日本神経回路学会大会、神戸、2010 年 9 月 3 日. (シンポジウム)

高橋礼花、川久保友紀、西村幸香、桑原斉、滝沢龍、笠井清登: 多チャンネル NIRS を用いた ADHD への MPH の効果を予測する客観的指標開発. 第 33 回日本神経科学大会、第 53 回日本神経化学学会大会、第 20 回日本神経回路学会大会、神戸、2010 年 9 月 2 日. (ポスター)

笠井清登: 精神医学の重要性と統合失調症の早期介入 第 27 回愛媛県精神神経学会、松山、2010 年 6 月 12 日. (講演)

笠井清登: 統合失調症の早期病態解明と早期診断法開発 第 51 回日本神経学会総会、東京、2010 年 5 月 22 日. (講演)

笠井清登: 統合失調症の早期病態解明と早期診断法開発 第 106 回日本精神神経学会学術総会、広島、2010 年 5 月 20 日. (シンポジウム)

3. その他

(1)先進医療の実施

2009 年 6 月より先進医療「光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が東京大学において承認され、平成 22 年度末までに、228 症例について実施した。

(2)国際学会でのシンポジウム組織

特になし

(3)マスメディアでの報道

・NHK 教育 (2011.1.12.) 福祉ネットワーク「シリーズ統合失調症 (1) 診断・治療 “最前線”」

・NHK 教育 (2011.2.26.) 「若者のこころの病 - 実は身近な “統合失調症” -」

(4)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、東京大学と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・データにもとづく精神疾患診療支援システムの実用化研究」(平成 22 年度)

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（自治医科大学・准教授）

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分光鏡（near-infrared spectroscopy NIRS）装置による脳機能画像の取得が有用である。しかし、多チャンネルデータにおいて、得られた信号を適切に解釈するためには、信号の不均一性を考慮する必要がある。一般的に、NIRS 計測信号はヘモグロビン濃度変化と光路長の積で表されるが、光路長の領域間、被験者間の変動については、系統的な計測例はこれまで存在しなかった。そこで、本研究では9名の被験者でTRS（時間分解分光鏡）を用いて、頭部における光路長を三つの波長（760nm, 800nm, 830nm）について計測した。得られた計測値から各被験者の全頭部における光路長を線形補間法で計算した。またMNI標準脳座標において全頭部における平均光路長のマップも作成した。さらに被験者間で頭の領域における光路長に有意差があるか検討した。頭部の領域においては光路長には有意差があるものの頭部の左右の対象位置における光路長には有意差がないことが分かった。光路長の分布を考慮すると、精神科診断で標準的に用いられる3x11ホルダーのようなサイズ固定ホルダーを用いた場合、頭部の左右対称位置にあるチャンネル間での脳機能データの比較を行っても問題はないと考えられる。しかし、前方と後方といった異なった領域間での脳機能データの比較は避けるべきと考えられる。本研究結果は、NIRSによる精神疾患診断データの解釈に対する指針を提供するものである。

A. 研究目的

NIRS（近赤外分光分析法）は頭表上に設置したプローブから脳の血流動態を計

測する方法である。非侵襲脳機能計測法の中でも最も拘束性が低く、装置もコンパクトであるため、様々な運動、認知課題遂行中の脳活動計測が可能であり、精

神疾患の診断法としても、その有用性が認められつつある。

しかし、NIRSは、fMRIやPETと比較して大きな利点を有する反面、いくつかの問題を伴っている。特に、測定値（Hb濃度）の定量性が低いという点はNIRS計測結果の解釈に問題をおよぼす可能性がある。特に、多チャンネル計測においては、チャンネル間でのデータの不均一性を考慮した上で、計測結果を解釈する必要がある。

NIRSで計測されるヘモグロビン信号は、ヘモグロビン濃度変化と光路長（照射光におけるフォトンが頭蓋内を通過する距離）の積で表される。しかし、現在市販されているNIRSは連続光を使用しているため、光路長を計測することができない。このためNIRSでは、各照射用プローブと受光用プローブ間の光路長は一定と仮定してヘモグロビンの濃度変化から、脳の賦活状態を推定している。しかしながら、光路長には頭部の部位による差異や個体差が存在する。したがって、光路長を一定と仮定すれば、NIRSの計測結果に何らかのバイアスが生じる可能性がある。

この問題を解決するためには、光路長の分布を実測することが有用である。その方法として、時間分解スペクトロスコピー（time-resolved spectroscopy, TRS）を用いた計測法があげられる。TRSは、ピコ秒の短パルス光を用いて、フォトンが生体内を通過する平均通過時間を実測できる。この平均的通過時間に光速（299,792,458 m/s）を掛けることにより光路長を算出できる。

そこで本研究では、TRSを用いて頭部の様々な部位の光路長を測定した。さらに

複数症例におけるTRS計測データをMRI画像にフュージョンし、頭部の光路長マップを作成した。また、光路長のばらつきを見るため、MNI標準脳座標において全頭における「全被験者の平均光路長の分布」を求めた。その結果を用いて標準脳座標系における「光路長マップ、SDマップ」を作成した。さらに、被験者間で頭の領域における光路長に有意差があるかを統計的に検討した。これらの結果を基に、光路長分布の定量化を試みた。

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。1名（男性）は計測不良とため、解析から省いた。被験者は脳疾患の既往歴はなく、実験時に計測した頭部MRI（T1強調画像）でも異常所見は認めなかった。

TRS装置はTRS-10（Hamamatsu Photonics K.K, Hamamatsu, Japan）を使用した。なお、本研究の実施に際しては、日本大学酒谷薫教授のご協力をいただいた。

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[図1]。82点の計測点は、国際10/10法のランドマークに準拠して設定した。

RS計測と並行して、各計測箇所の座標を磁気式3次元デジタイザーによって計測した。

全被験者に対してMRI撮像を行い、頭部の構造情報を取得した。

さらに各被験者のMRI画像上で前耳介

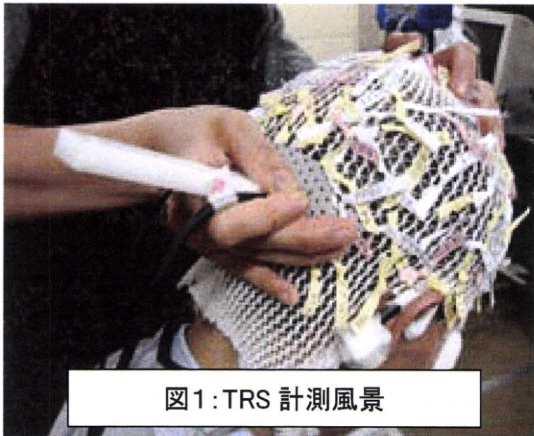


図1:TRS 計測風景

点、 N_z MRI の座標を求め、磁気式デジタルイザによる TRS 計測点の計測結果を各被験者の MRI 画像へレジストレーション (重畳) した。

SPM8 を用いて各被験者の MRI 画像を MNI 標準脳座標系に変換した。TRS 計測点も並行して MNI 標準脳座標系に変換した。また、MNI 標準脳座標系で 9 人の平均頭部と平均脳を作成した。

TRS 計測データを用いて平均頭部上で線形補間を行い、各被験者における全光路長の分布を計算した。次にそれらの平均を求め、9 人分のグループデータとして確率表現を行った。さらに、それらの結果を脳表上に投影した。

被験者間で頭の領域における光路長分布について統計的解析を行うため、大脳皮質を左右それぞれ 4 つの領域、すなわち、後頭葉 (R1)、頭頂葉 (R2)、側頭葉 (R3)、前頭葉 (R4) に分けた。そしてそれぞれの領域において、光路長の平均値を算出し、統計解析を行った。

C. 研究結果

図 2 は、TRS で計測した 760nm・800nm・830nm における多被験者の光路長分布を

示している。光路長データは被験者の平均脳表上に投影し、MNI 座標系上に表現してある。

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。

さらに、光路長分布には以下のような傾向が見られた。

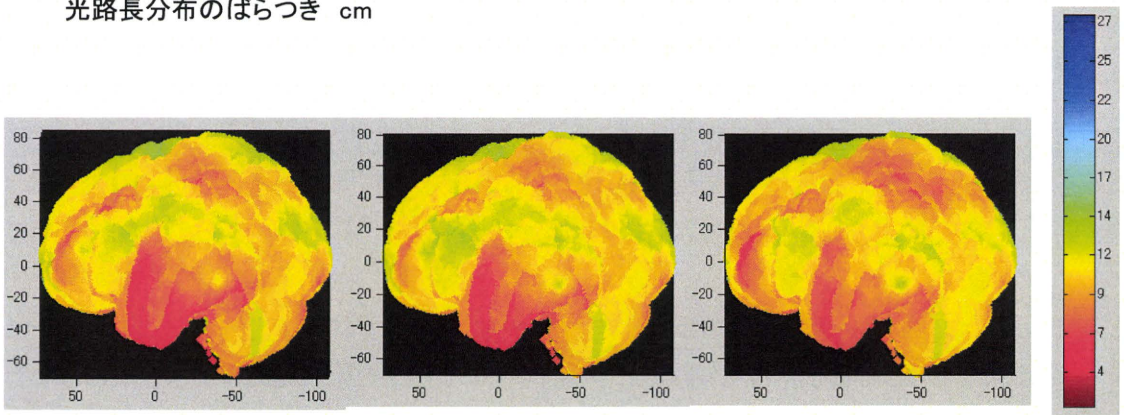
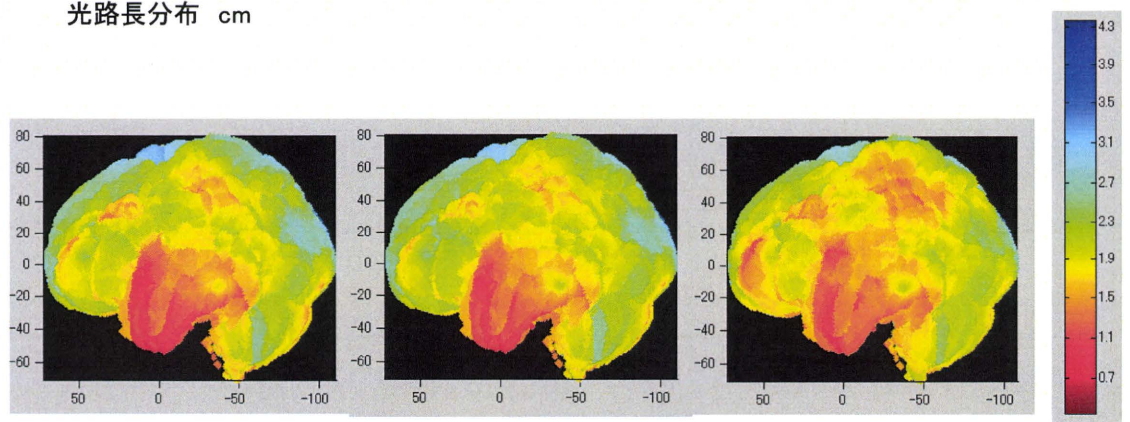
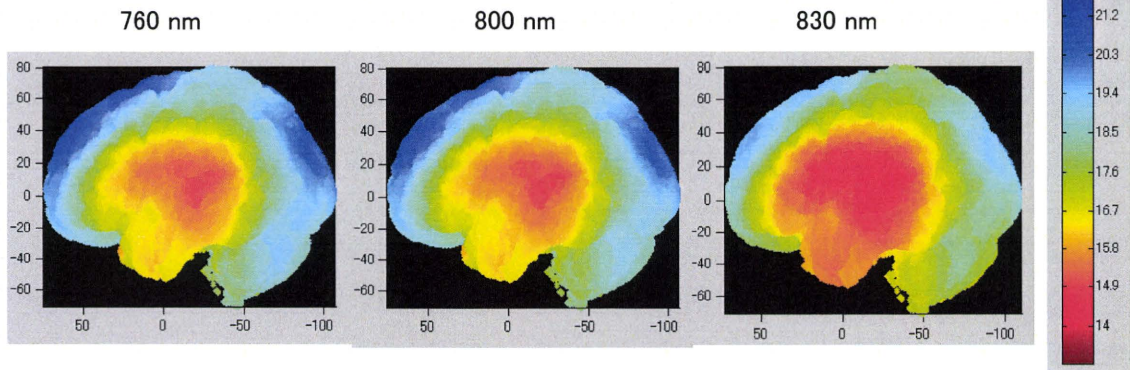
- グループ平均の隣接領域における光路長の差は少ない
- グループ平均の離れた領域における光路長の差は大きい
- グループ平均の左右対称位置にある領域において、光路長の差は少ない
- 光路長の被験者間のばらつきは大きいでも 23% であった。
- 光路長の分布には領域に応じたパターンがある

次に、統計解析の結果をまとめると、左右および領域を要因とした分散分析の結果、領域の主効果が 0.1% の有意水準で全ての波長において、検出された。下位検定の結果、側頭葉と他の領域との有意差が頑健に検出された。左右差については、いかなる領域においても、有意差は検出されなかった。

D. 議論

本研究では、TRS を用いて頭部の多点で光路長を計測し、光路長の全頭 2 次元マップを作成した。光路長は頭部の部位により異なったが、相対的な光路長分布は各波長間で類似した傾向

図2: 光路長の分布



をしめしていた。すなわち、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ていた。光を照射する部位の吸光度が増大すると長い距離を飛行するフォトンの吸収性が高まるため、光路長は短くなる傾向がある。側頭部から頭頂部の大脳表面には Sylvian vein などの太い静脈が存在する。さらに、側頭部には血液の豊富な側頭筋が存在する。これらの構造物は、側頭部から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の結果、以下が明らかになった。

- 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 同一被験者の離れた領域における光路長の差は大きい
- ③ 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
- ④ 光路長の被験者間のばらつきは大きい
- ⑤ 光路長の分布には領域に応じたパターンがある

なお、これらの傾向は全光路長に関する傾向であり、実際の部分光路長は不明のままであるが、この傾向は部分光路長についても「概ね当てはまる」と仮定するのが現状では妥当な選択であろう。

この結果をふまえ、被験者内の異なるチャンネルにおけるヘモグロビン信号データの取り扱いについて考える。fMRI の場合、BOLD データは1チャンネルの時空間スキャンから得られる。領域によってシグナルのばらつきはあるものの、基

本的には均質性の高いデータである。この均質性ゆえに、全領域のデータに等分散性を仮定する Statistical “Parametric” Mapping 法が適用可能であり、さらには、異なる領域から ROI を抽出して、BOLD 信号の強さを比較するといった解析が可能となる。一方、NIRS データではそのような均質性は仮定できない。端的に言えば、光路長がほぼ等しいか、あるいは、ランダムに変化するといういずれかの仮定が成り立つ場合に、ヘモグロビン信号の比較は可能となる。このルールにしたがえば、離れた領域にあるチャンネル間の場合、光路長は異なるので、比較は適切ではない。すなわち、異なる領域間の直接比較はできない。たとえば、領域を ANOVA の要因に組み込むことは適切ではない。

次に、隣接するチャンネル間の場合は光路長はほぼ同じとなるので、比較は可能であるように思えるが、系統的な差というものが積算され、バイアスが掛かってしまう。この結果は統計にも反映され、たとえば、多被験者で前頭前野の前方と後方に対応2試料 t 検定を行なったとすれば、前方のチャンネルで有意な結果が得られてしまう。

また、左右半球の対応チャンネル間では統計的に顕著な光路長の差は認められなかった。したがって、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。

E. 結論

精神疾患の診断を補助する手法として、多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー装置による脳機能画像の診断法を確立するにあたって、多被験者を対象とした脳機能の検討が必要である。この得られた信号を適切に解釈するためには、信号の不均一性を考慮する必要がある。TRSによる光路長の全頭分布の計測結果によって、次の知見が得られた。すなわち、NIRSのデータにおいて、どこが賦活しているかを領域、または、チャンネル毎に統計解析することは適切であるが、どの領域が他の領域に比べて活性が高いというような領域間の比較は不適切である。唯一の例外は左右半球間の比較であり、この場合は対応チャンネル同士、または、対応領域同士の比較が可能である。本研究結果は、NIRSによる精神疾患診断データの解釈に対する指針を提供するものと期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nemoto, K., Dan, I., Rorden, C., Ohnishi, T., Tsuzuki, D., Okamoto, M., Yamashita, F., and Asada, T.

Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis.

BMC Med Imaging, 11, 3 (2011)

Okamoto, M., Wada, Y., Yamaguchi, Y., Kyutoku, Y., Clowney, L., Singh, A. K., and

Dan, I.

Process-specific prefrontal contributions to episodic encoding and retrieval of tastes: a functional NIRS study.

NeuroImage 54, 1578-88 (2010)

2. 学会発表

HBM2010 Barcelona: Annual Meeting of Organization for Human Brain Mappingにてシンポジウム主催と講演

(バルセロナ, 2010.6.7.)

・Dan, I. : Probabilistic Spatial Registration of NIRS/OT Data with Crossmodal Perspective. In the symposium "Cut the edge of NIRS/OT technique toward synthesis for the next generation"

第1回 NU (Nihon University)-Brain シンポジウムにて招待講演

(東京, 2010.9.11.)

・檀一平太 : fNIRSによる脳機能解析に伴う諸問題とその解決について

日本神経筋疾患摂食・嚥下・栄養研究会にて特別講演

(東京, 2010.10.16.)

・檀一平太 : NIRS脳機能イメージング：臨床応用への課題と展望

筑波大学 第11回心身統合科学 (BAMIS)セミナーにて招待講演

(筑波, 2011.1.28.)

・檀一平太 : fNIRS 脳機能解析に伴う問題と解決

3. その他

とくになし

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 根本清貴（筑波大学大学院疾患制御医学専攻精神病態医学・講師）

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。今年度は、一昨年度に開発した統合画像解析システムをより洗練されたものとし、USB メモリから起動できるより実用的なシステムとした。その結果、ハードディスクにインストールしたときと同等の処理速度で画像処理を行うことができるようになった。

このシステム、Lin4Neuro は開発環境を容易に再現できることから、多施設共同研究に有用であり、さらには教育にも役立つことができる。今後、さらなる利便性を求めて開発を継続する予定である。

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。また、経時的変化を調査する場合、縦断データの質を均一化することも正しいデータを得るために必須である。本研究は、多施設での共有が可能となる共通画像解析システムの開発を目的としている。一昨年度にオープンソースを用いて統合画像解析システムを構築することには成功したが、処理速度や利便性の点において、十分に実用的とは言えない状態であった。このため、本年度は、このシステムをより実用的かつ利便性の高いシステムにするための開発に取り組んだ。そして、それらのシステムが実際にどの程度実用性があるかを検討した。さらに、インターネットで公開することにより、