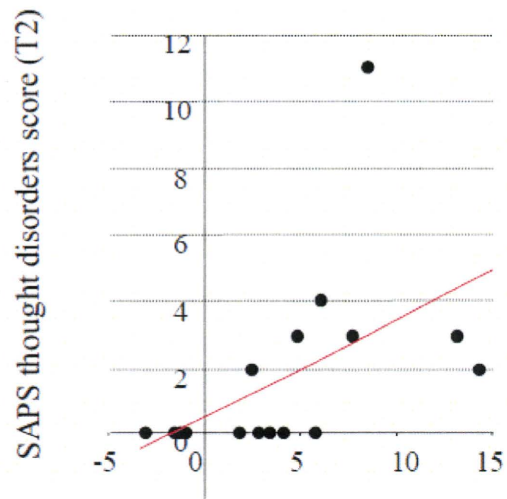


Pituitary volume change (% change/y)



Pituitary volume change (% change/y)

図 2

D. 考察

視床下部—下垂体—副腎皮質系の過活動はストレスに関連したホルモン調節障害であり、統合失調症を含む精神疾患において報告されている。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が、初回エピソード統合失調症患者における縦断的な変化については報告が少なく、結果も一致していない。

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。

発症早期における脳構造変化の原因は

多様であることが示唆されるので、今後はその時間的・空間的特徴をより詳細に明らかにするとともに、個々の変化に關与する脳病態を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

本研究の結果は、統合失調症の発症早期（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している。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

1. 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.
2. **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.
 3. **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.
 4. **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.
 5. **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.
 6. **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.
 7. **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.
 8. **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.
 9. **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.
 10. **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.

11. **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.

12. **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.

【邦文雑誌】

1. 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東 徹, 樋口悠子, 河村一郎, **鈴木道雄**, 大森哲郎. 統合失調症認知評価尺度日本語版(SCoRS-J). *精神医学*, 52 : 1027-30, 2010.
2. 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.
3. 住吉太幹, 川崎康弘, 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**. サイコー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.

4. **鈴木道雄**. 統合失調症の脳形態変化とその臨床的意義. *神経心理学*, 26 : 189-195, 2010.
5. **鈴木道雄**. 統合失調症の病態解明と早期介入: 長期予後改善のために. *十全医会誌*, 119 : 58-59, 2010.
6. **鈴木道雄**, 高橋 努. 統合失調症前駆期および初回エピソードにおける脳構造画像所見の特徴. *臨床精神薬理*, 13 : 13-21, 2010.
7. 高橋 努, **鈴木道雄**. 島皮質と統合失調症. *Clinical Neuroscience*, 28 : 449-451, 2010.

【単行本】

1. 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, 医学書院, 東京, 2010.
2. **鈴木道雄**: 島皮質と感情. 「専門医のための精神科臨床リュミエール 16. 脳科学エッセンシャル—精神疾患の生物学的理解のために」神庭重信・加藤忠史編, 12-14, 中山書店, 東京, 2010.
3. **鈴木道雄**: 背外側前頭前皮質と統合失調症. 「専門医のための精神科臨床リュミエール 16. 脳科学エッセンシャル—精神疾患の生物学的理解のために」神庭重信, 加藤忠史編, 56-58, 中山書店, 東京, 2010.
4. **鈴木道雄**: 精神疾患における前頭葉の構造と機能—統合失調症. 「専門医のための精神科臨床リュミエール 21. 前頭

葉でわかる精神疾患の臨床」福田正人，鹿島晴雄編，101-111，中山書店，東京，2010。

2. 学会発表

1. **Kawasaki Y., Furuichi A., Nakamura K., Suzuki M.:** Diminished limbic activation associated with face perception in patients with schizophrenia, 18th European Congress of Psychiatry, 2010, 3, 2, Munich, Germany.
2. **Kawasaki Y., Kido M., Takahashi T., Nakamura K., Suzuki M.:** Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, 2010, 4, 10-14, Florence, Italy.
3. **Kawasaki Y., Suzuki M., Takahashi T., Kido M., Nakamura K.:** Longitudinal voxel-based morphometry to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 7th international conference on early psychosis, 2010, 11, 29-12, 1, Amsterdam.
4. **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. 7th international conference on early psychosis, 2010, 11, 29-12,1, Amsterdam.
5. **Suzuki M., Kawasaki Y., Takayanagi Y., Takahashi T., Nakamura K.:** Differentiation between schizophrenia patients and healthy subjects by structural MRI. 8th International Conference on Early Psychosis, 2010, 11, 28-12, 1, Amsterdam.
6. **Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K.:** Structural MRI-based classification of patients with first-episode schizophrenia and healthy subjects. 7th international conference on early psychosis, 2010, 11, 29-12,1, Amsterdam.
7. **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. 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, 2010, 4, 10-14, Florence, Italy.
8. **Takahashi T., Wood S.J., Soulsby B., Kawasaki Y., McGorry P.D., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C.:** An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. 7th international conference on early psychosis, 2010, 11, 29-12,1, Amsterdam.
9. 樋口悠子，住吉太幹，川崎康弘，瀬尾友徳，宮西知弘，水上祐子，鈴木道雄：早期精神病における薬物治療反応性とP300脳画像所見との関連。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，2010，9，15，仙台。
10. 樋口悠子，住吉太幹，瀬尾友徳，宮西知弘，川崎康弘，鈴木道雄：早期精神

- 病におけるミスマッチ陰性電位の検討。第 14 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2010, 12, 11, 東京。
11. 古市厚志, 川崎康弘, 中村主計, 高橋 努, 谷野亮一郎, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄: 統合失調症患者における自己と他者の評価の神経機構。第 32 回日本生物学的精神医学会, 2010, 10, 7-9, 北九州。
 12. 池田匡志, **Branko Aleksic**, 稲田俊也, 鈴木道雄, 橋本亮太, 氏家寛, 武田雅俊, **Nick Craddock**, 貝淵弘三, **Mike Owen**, 尾崎紀夫, **Michael C O' Donovan**, 岩田仲生: 日本人統合失調症の Genome-wide 関連解析。第 32 回日本生物学的精神医学会, 2010, 10, 8, 北九州。
 13. 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」。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, 2010, 9, 17, 仙台。(招待講演)
 14. 川崎康弘, 大濱弘光, 前田洋典, 三好俊太郎, 古市厚志, 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者を対象とした脳 MRI 画像の視覚的評価の試み。第 5 回日本統合失調症学会, 2010, 3, 26-27, 福岡。
 15. 小出隆義, **Branko Aleksic**, 久島 周, 中村由嘉子, 池田匡志, 稲田俊也, 鈴木道雄, 橋本亮太, 氏家寛, 武田雅俊, 岩田仲生, 尾崎紀夫: The fine mapping of MAGI 2 gene based on the 1st schizophrenia GWAS in Japanese population. 第 18 回日本精神・行動遺伝医学会, 2010, 9, 18, 仙台。
 16. 中村主計, 川崎康弘, 古市厚志, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者の白質 FA 値変化と灰白質体積の関係について。第 5 回日本統合失調症学会, 2010, 3, 26-27, 福岡。
 17. 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者の MRI による灰白質、白質変化の検討。第 14 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2010, 12, 11-12, 東京。
 18. 西山志満子, 松井三枝, 田仲耕大, 樋口悠子, 古市厚志, 川崎康弘, 住吉太幹, 鈴木道雄, 倉知正佳: At risk mental state における認知機能の検討。第 5 回日本統合失調症学会, 2010, 3, 27, 福岡。
 19. 西山志満子, 高橋 努, 谷野亮一郎, 田仲耕大, 松井三枝, 古市厚志, 樋口悠子, 川崎康弘, 倉知正佳, 鈴木道雄: 精神病の各病期における自我障害の検討。第 14 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2010, 12, 11-12, 東京。
 20. 瀬尾友徳, 管 心, 樋口悠子, 山崎修道, 植月美希, 江口 聡, 伊東 徹, 村中泰子, 鈴木道雄, 兼田康宏, 笠井清登, 住吉太幹: 統合失調症認知機能簡易評価尺度—日本語版 (BACS-J) による認知機能評価への臨床病期の影響。第 5 回日本統合失調症学会, 2010, 3, 27, 福岡。
 21. 瀬尾友徳, 管 心, 樋口悠子, 山崎修道, 植月美希, 江口 聡, 伊東 徹, 松岡 理, 鈴木道雄, 兼田康宏, 笠井清登, 住吉太幹: 統合失調症認知評価尺度—日本語版 (SCoRS-J) による認

- 知機能評価に対する臨床病期の影響。第5回日本統合失調症学会, 2010, 3, 27, 福岡。
22. 瀬尾友徳, 管 心, 樋口悠子, 山崎修道, 植月美希, 江口 聡, 伊東 徹, 鈴木道雄, 兼田康宏, 笠井清登, 住吉太幹: 統合失調症認知機能簡易評価尺度—日本語版 (BACS-J) による認知機能評価への臨床病期の影響。第14回日本精神保健・予防学会学術集会, 2010, 12, 12, 東京。
23. 椎野智子, アレクシッチ ブランコ, 久島 周, 伊藤圭人, 中村由嘉子, 氏家寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 岩田仲生, 尾崎紀夫: KREMEN1 および DKK1 を候補遺伝子とした日本人統合失調症の関連研究。第32回日本生物学的精神医学会, 2010, 10, 8, 北九州。
24. 鈴木道雄: 教育講演: 統合失調症の早期介入と脳画像診断。第38回日本精神科病院協会精神医学会, 2010, 11, 12, 富山。
25. 高橋 努, Wood S.J., Yung A.R., McGorry P.D., 谷野亮一郎, 鈴木道雄, Velakoulis D., Pantelis C.: 初発精神病における島皮質体積の疾患特異性の検討。第5回日本統合失調症学会, 2010, 3, 26-27, 福岡。
26. 高橋 努, 鈴木道雄, Zhou, S.Y., 中村主計, 瀬戸 光, 倉知正佳: 統合失調症圏における下垂体体積増大。第32回生物学的精神医学会, 2010, 10, 7-9, 北九州。
27. 高橋 努, 鈴木道雄, Pantelis, C.: 早期精神病における脳形態変化。シンポジウム「早期精神病最前線」。第32回生物学的精神医学会, 2010, 10, 7-9, 北九州。
28. 高橋 努, 鈴木道雄, Pantelis, C.: 早期精神病における脳形態変化とその臨床的意義。シンポジウム「早期精神病的病態生理: 発症, 進行のメカニズムと治療」。第14回日本精神保健・予防学会学術集会, 2010, 12, 11-12, 東京。
29. 高柳陽一郎, 高橋 努, 増田尚久, 川崎康弘, 中村主計, 織壁里名, 茂末論理子, 糸川昌成, 岡崎祐士, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質の形態研究。第5回日本統合失調症学会, 2010, 3, 26-27, 福岡。
- H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

研究協力者

住吉太幹(富山大学大学院医学薬学研究部)
川崎康弘(富山大学大学院医学薬学研究部)
高橋 努(富山大学大学院医学薬学研究部)
周 世昱(大連医科大学・精神科)

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 MRI 画像を用いた精神疾患の判別

分担研究者 高柳陽一郎（都立松沢病院 精神科）

研究要旨

統合失調症や双極性障害を含め、精神疾患の診断は診断面接によって得られる情報によってなされており、客観的バイオマーカーは確立されていない。これまで、統合失調症と健常者を脳画像や神経生理学的検査、神経心理検査で判別を試みた研究は報告されているものの、これらの技術を応用して複数の精神疾患の判別を行う試みは殆どなされていない。このため本研究では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 撮像を行い、脳画像を用いて判別を試みた。その結果、判別関数によって 80%を超える精度で被験者が正しく判別された。本研究の成果は脳 MRI 画像の補助診断法としての有用性を示すものであるが、サンプル数が限定されており将来さらに大規模なコホートで本研究成果の妥当性を検証する必要がある。

A. 研究目的

統合失調症や双極性障害といった精神病性障害は思春期後半から青年期に発症することが多く、慢性の経過をたどり、患者は疾病の症状のみならず、心理社会的障害を抱え続ける。その罹病率から鑑みると、社会的損失は図りしえない。現在、精神病性障害の診断は臨床症状と随伴する心理社会的障害の有無によってなされおり、客観的バイオマーカーは確立されていない。しか

しながら、病初期の診断についてはある程度の不確実性を含む(Salvatore et al. 2008)。早期介入、適切な治療ストラテジーの選択という観点から、客観的バイオマーカーの確立の必要性は高いと考えられる。

脳構造 MRI 画像を用いた先行研究からは、統合失調症において前頭-側頭-辺縁系の軽度の灰白質体積の減少が繰り返し報告されている(Shenton et al., 2001; Honea et al., 2005)。一方、双極性障害における同様

の研究では、従来はさほど再現性の高い所見は報告されていなかったが、近年のメタ解析からは統合失調症と共通した形態変化と疾病特異的と解釈しうる変化が報告されており(Arnone et al., 2009; Ellison-Wright et al., 2010)、このことから、脳画像を用いて異なる精神病性障害を判別しうる可能性が示唆される。

統合失調症患者と健常者を脳構造 MRI 画像で判別を試みた先行研究は既に複数報告されており(Nakamura et al., 2004; Davatzikos et al., 2005; Kawasaki et al., 2007; Yoon et al., 2007; Sun et al., 2009; Takayanagi et al., 2010)、報告された判別率は 75-92%と、高い精度であった。このように、少なくとも統合失調症と健常者の判別を脳構造画像で行うことは比較的容易であると考えられる。一方、双極性障害も含めた判別研究はほとんど知られておらず、現在唯一、脳形態と神経心理検査を用い、比較的少ないサンプル数で判別を試みた研究(Pardo et al., 2006)があるものの、脳構造 MRI 画像のみで双極性障害も含めたコホートをどれほど正しく判別できるかについては、いまだ試みられていない。

そこで、本研究では、脳構造 MRI 画像を用い、統合失調症患者、双極性障害患者、健常者をどの程度の精度で判別できるかを検討し、脳画像の臨床応用、すなわち、客観的バイオマーカーとしての有用性を検証した。

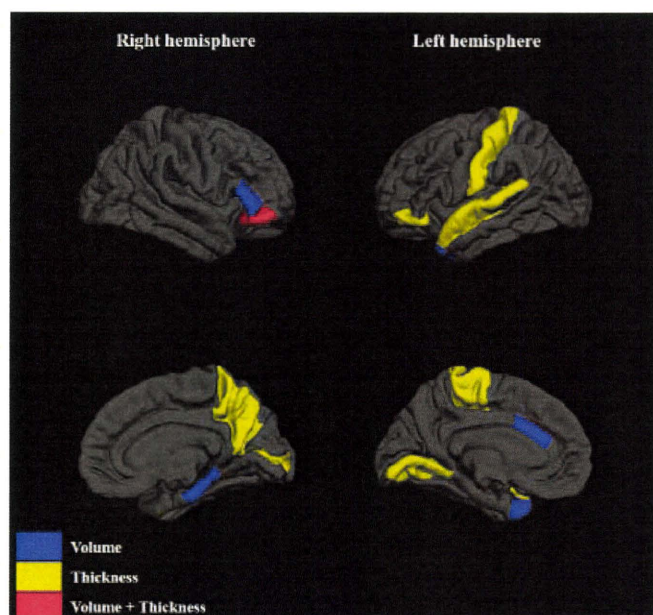
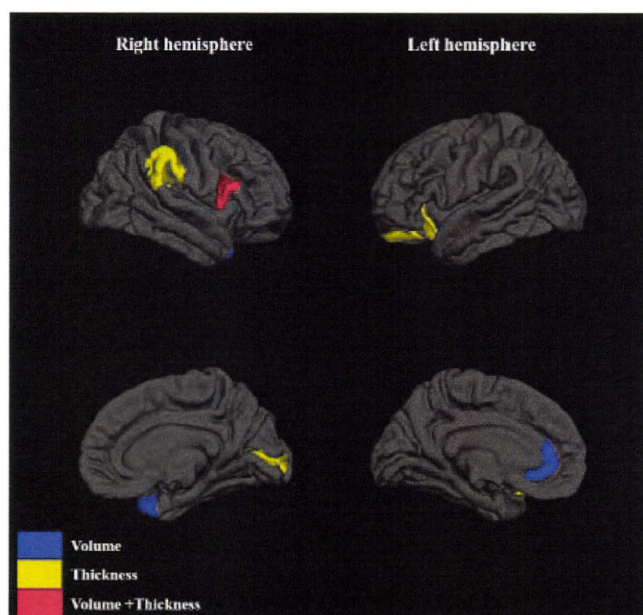
B. 研究方法

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。



男性での判別関数 (上)

女性での判別関数 (下)

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。

E. 結論

本研究では脳形態によって異なった精神疾患の判別を行い、高い判別率が得られたことから、MRI 画像を用いた精神疾患の客観的補助診断の可能性を示唆するが、本研究結果の妥当性は、将来さらに症例数の多いコホートで検証が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

1. 論文発表

【英文雑誌】

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, 2010. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34, 10-17.

Takayanagi Y, Takahashi T, Oriabe L, Masuda N, Kawasaki Y, Nakamura K, Mozue Y, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Okazaki Y, Suzuki M, in press. Volume reduction and altered sulco-gyral

pattern of the orbitofrontal cortex in
first-episode schizophrenia. *Schizophr*
Res 121, 55-65.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.	Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response.	Ritsner M. (Ed). Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Vol III Springer			in press
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
Nemoto K, Dan I, Rorden C, Ohnishi T, Tsuzuki D, Okamoto M, Yamashita F, Asada T.	Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis.	BMC Med Imaging.	11	3	2011
Ota M, Nemoto K, Sato N, Mizukami K, Yamashita F, Asada T.	Relationship between white matter T2 hyperintensity and cortical volume changes on magnetic resonance imaging in healthy elders.	Int J Geriatr psychiatry.			2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nemoto K, Mizukami K, Hori T, Tachikawa H, Ota M, Takeda T, Ohnishi T, Matsuda H, Asada T.	Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly.	Psychiatry Clin Neurosci.	64(4)	421-5	2010
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.	Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry	35	177-183	2011
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
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
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
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
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
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-naïve people at risk of psychosis.	British Journal of Psychiatry	196	206-211	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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., Matsuhashita 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
Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Masuda N., Mozue Y., Nakamura K., Kawasaka 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
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
Inoue H, Yamasue H, Takei K, Suga M, Abe O, Yamada H, Rogers M, Aoki S, Sasaki T, Kasai K	Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes.	Brain Res	1331	51-57	2010
Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Kabasawa H, Sasaki H, Takei K, Suga M, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K	Sex dimorphism in gray/white matter volume and diffusion tensor during normal aging.	NMR in Biomedicine	23	446-58	2010
Abe O, Takao H, Goniou W, Sasaki H, Murakami M, Kabasawa H, Kawaguchi H, Goto M, Yamada H, Yamasue H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K	Voxel-based analysis of the diffusion tensor.	Neuroradiology	52	699-710	2010
Inoue H, Yamasue H, Takei K, Suga M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K	Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults.	Biological Psychiatry	68	1066-72	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gonoi W, Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Takao H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K	Age-related changes in regional brain volume evaluated by atlas-based method.	Neuroradiology	52	865-73	2010
Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Sasaki H, Kasai K, Yoshioka N, Ohtomo K	Gray and White Matter Asymmetries in Healthy Individuals Aged 21-29 Years: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study.	Human Brain Mapping			2010
Sugishita K, Yamasue H, Kasai K	Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea improved negative symptoms in a patient with schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci	64	665	2010
Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gonoi W, Takanashi Y, Takei K, Kasai K, Ohtomo K	Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia.	Neuroradiology Jan			2011
Hirano S, Hirano Y, Makiwaka 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
Ishikawa, M. and Hashimoto, K.	The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. J.	Receptor Ligand Channel Res.	3	25-36	2010
Okamura, N., Reinscheid, R., Ohgake, S., Iyo, M. and Hashimoto, K.	Neuropeptide S attenuates neuropathological, neurochemical and behavioral changes induced by the NMDA receptor antagonist MK-801.	Neuropharmacology	58	166-172	2010
Furuse, T. and Hashimoto, K.	Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in patients with Alzheimer's disease. Ann.	Gen. Psychiatry	9	6	2010
Toyohara, J., Ishiwata, K., Sakata, M., Wu, J., Nishiyama, S., Tsukada, H. and Hashimoto, K.	In vivo evaluation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonists [11C]A-582941 and [11C]A-844606 in mice and conscious monkeys.	PLoS ONE	5	E8961	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirayama, Y., Obata, T., Matsuzawa, D., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., Ikehira, H., Hashimoto, K. and Iyo, M.	Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are associated with the neurocognitive deficits in schizophrenia: a preliminary study.	Neuroimage	49	2783-2790	2010
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., Kuniyugi, H., Ozaki, N., Iwata, N., Nanko, S., Iwamoto, K., Okazaki, Y., Kato, T. and Yoshikawa, T.	Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder.	Am. J. Med. Genet. B	153B	484-493	2010
Furuse, T. and Hashimoto, K.	Fluvoxamine for aripiprazole-associated akathisia in patients with schizophrenia: a potential role of sigma-1 receptors.	Ann. Gen. Psychiatry	9	11	2010
Hindmarch, I. and Hashimoto, K.	Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered.	Human Psychopharmacol. - Clin. Exp.	25	193-200	2010
Furuse, T. and Hashimoto, K.	Fluvoxamine for blonanserin-associated akathisia in patients with schizophrenia: report of 5 cases.	Ann Gen Psychiatry	9	17	2010
Furuse, T. and Hashimoto, K.	Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in intensive care units: report of 5 cases.	Ann Gen Psychiatry	9	18	2010
Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., Horio, M., Hagiwara, H., Tanibuchi, Y. and Iyo, M.	Effects of cilostazol on cognitive deficits in mice after repeated administration of phencyclidine.	Clin. Psychopharmacol. Neurosci.	8	26-29	2010
Shirayama, Y. and Hashimoto, K.	A case of psychotic depression treated with fluvoxamine monotherapy.	Clin. Psychopharmacol. Neurosci.	8	53-54	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kishimoto, A., Todani, A., Miura, J., Kitagaki, T. and Hashimoto, K.	The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report.	Ann. Gen. Psychiatry	9	23	2010
Hashimoto, K.	Editorial: Novel therapeutic drugs for neuropsychiatric disorders.	Open Med. Chem. J.	4	1-2	2010
Toyohara, J. and Hashimoto, K.	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	2010
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.	Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia.	Arch. Gen. Psychiatry	67	589-597	2010
Hashimoto, K.	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	2010
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.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia.	Ann. Gen. Psychiatry	9	27	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furuse, T. and Hashimoto, K.	Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for postoperative delirium: report of 3 cases.	Ann. Gen. Psychiatry	9	28	2010
Nakazato, M., Hashimoto, K., Schmidt, U., Tchang, K., Campbell, I.C., Collier, D.A., Iyo, M. and Treasure, J.	Serum glutamine, set shifting ability and anorexia nervosa.	Ann. Gen. Psychiatry	9	29	2010
Hashimoto, K.	Abnormality of cerebral perfusion in the posterior cingulate gyrus of a refractory patient with schizophrenia and minocycline treatment.	Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry	34	1132	2010
Hashimoto, K.	Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions.	Psychiatry Clin. Neurosci.	64	341-357	2010
Tanibuchi, Y., Wu, J., Toyohara, J., Fujita, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K.	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	2010
Hashimoto, K., Fujita, Y., Horio, M., Hagiwara, H., Tanibuchi, Y. and Iyo, M.	Effects of cilostazol on dizocilpine-induced hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice. Clin. Psychopharmacol.	Neurosci.	8	74-78	2010
Hashimoto, K.	Neurosteroid pregnenolone and sigma-1 receptor function. Clin. Psychopharmacol.	Neurosci.	8	115	2010
Toyohara, J., Wu, J. and Hashimoto, K.	Recent development of radioligands for imaging $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain.	Curr. Top. Med. Chem.	10	1544-1557	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanibuchi, Y., Shimagami, M., Fukami, G., Sekine, Y., Iyo, M. and Hashimoto, K.	A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline.	Gen. Hospital Psychiatry	32	559.e1-e3	2010
Niitsu, T., Shirayama, Y., Fujisaki, M., Hashimoto, K. and Iyo, M.	Fluvoxamine improved negative symptoms and cognitive impairments in a patients with schizophrenia.	Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry	34	1345-1346	2010
Minase, T., Ishima, T., Itoh, K., and Hashimoto, K.	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	2010
Wu, J., Toyohara, J., Tanibuchi, Y., Fujita, Y., Zhang, J., Chen, H., Maniotsuo, M., Wang, R.F., and Hashimoto, K.	Characterization of [125I]C HIBA-1006 binding to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in rat brain.	Brain Res.	1360	130-137	2010
Fukami, G., Hashimoto, T., Shirayama, Y., Hasegawa, T., Watanabe, H., Fujisaki, M., Hashimoto, K. and Iyo, M.	Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects.	Ann. Gen. Psychiatry	9	37	2010
Hashimoto, K. and Ishima, T.	A novel target of action of minocycline in NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells: translation initiation factor eIF4A1.	PLoS One	5	E15430	2010
Maekawa, T., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Watanabe, A., Iwayama, Y., Ohba, H., Hattori, E., Yamada, K. and Yoshikawa, T.	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	2010
Wu, J., Ishikawa, M., Zhang, J., and Hashimoto, K.	Brain imaging of nicotinic receptors in Alzheimer's disease. Int.	J. Alzheimer's Dis.		ID548913	2010
Tanibuchi, Y., Fujita, Y., Horio, M., Iyo, M. and Hashimoto, K.	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	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chen, H., Wu, J., Zhang, J. and Hashimoto, K.	Recent topics on pharmacotherapy for amphetamine-like stimulants abuse and dependence.	Curr. Drug Abuse Rev.	3	222-238	2010
Gong, N., Gao, Z.Y., Huang, J.L., Wang, Y.C., Hashimoto, K. and Wang, Y.X.	A series of DAO inhibitors specifically prevents and reverses formalin-induced tonic pain in rats.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	336	282-293	2011
Zhang, L., Haraguchi, S., Koda, T., Hashimoto, K. and Nakagawara, A.	Muscle atrophy and motor neuron degeneration in human NEDL1 transgenic mice.	J. Biomed. Biotech.		ID831092	2011
Hashimoto, K.	Role of mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine.	Expert Rev. Neurother.	11	33-36	2011
Sofuoglu, M., Mooney, M., Kosten, T.R., Walters, A. and Hashimoto, K.	Minocycline attenuates subjective-rewarding effects of dextroamphetamine in humans.	Psychopharmacol.	213	61-68	2011
Takatsu, Y., Fujita, Y., Tsukamoto, T., Slusher, B. and Hashimoto, K.	Orally active glutamate carboxypeptidase II inhibitor 2-MPPA attenuates dizocipine-induced prepulse inhibition deficits.	Brain Res.	1371	82-86	2011
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 Sawada, A.	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	2011
Itoh, K., Ishima, T., Kessler, J. and Hashimoto, K.	Potential of NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells by papaverine: role played by PLC-gamma and IP3 receptors.	Brain Res.	1377	32-40	2011
Hashimoto, K. and Ishima, T.	Neurite outgrowth mediated by translation elongation factor eEF1A1: a target for antiplatelet agent cilostazol.	PLOS ONE	6	e17431	2011
Hashimoto, K.	Novel potential therapeutic approaches for schizophrenia.	Curr. Pharm. Des.	17	92-93	2011