

はDUPが1年未満の統合失調症患者と比べて、計測領域全体で賦活が小さく、外側前頭前野では有意に賦活が小さかった。

さらに、脳内ドーパミンの代謝に影響のある COMT 遺伝子や Sigma-1 受容体遺伝子と統合失調症の前頭葉 NIRS 信号との関連が示唆された。

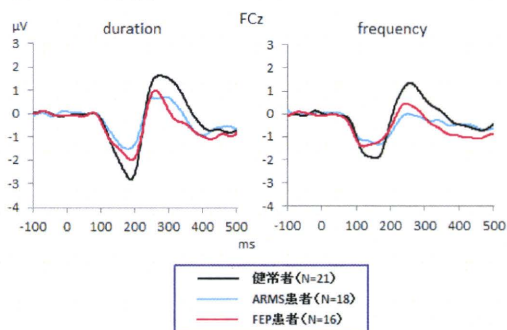
また言語流暢性課題のみでなく、乱数生成課題や Go-NoGo 課題など別課題でも統合失調症の脳機能異常を NIRS 信号で捉えられることを確認し、それぞれ発症年齢や易興奮性といった臨床症状との関連を見出した。

注意欠陥・多動性障害と広汎性発達障害の判別においては、抑制課題 (StopSignal 課題) を用いた NIRS 所見が最も有用である可能性が示唆された。

## (2)ERP

H20 年からアットリスクメンタル状態の被験者が徐々に当院専門外来に集まり始め、MMN の測定を開始した。H21 年の少数 Preliminary なデータでは duration MMN、frequency MMN とともに 3 群間で有意差を認めなかったが、H22 年の結果では、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 振幅との相関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)

(H22) 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

H20 年には D 型セリンの測定を横断的に行った検討において、統合失調症群のリスク期や前駆期、初発エピソードに当たる被験者が少なく慢性期の症例が多数を占めた。臨床病期 3a 期と 3b 期に分けて検討した結果、両病期間に有意な差は認められなかった。

H21 年には MEG では健常者 37 名と慢性期統合失調症 37 名を対象とし、統合失

調症群で左右両側性の duration MMN の振幅減衰を認めたが、frequency MMN では認めなかった。

H22 年では健常者 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

非侵襲性マルチモダリティ神経画像を中心的に用いて統合失調症早期診断・治療開発研究を開始し、状態や進行の把握を客観的な指標を用いて目指した検討を行った。

臨床神経生理検査 (NIRS/ERP/MEG)・認知機能検査 (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。

この結果、NIRS、ERP、BACS など臨床病期が進むにつれて悪化している可能性を示唆した。このことにより、こうした客観的な指標に基づいて統合失調症の進行性脳病態の変化を推測する、もしくは客観的な指標に基づいて病期を判定することが将来実現する可能性がある。

現在、これまでの縦断的な検討の結果を受けて、症例数を増やしつつ、縦断的なフォローアップ計測をすることにより、再現性の確認を続けている。

さらには、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。

#### E. 結論

臨床病期ごとに特徴的な脳機能障害を反映し、進行性に伴って変化する客観的指標として有用ないくつかの臨床神経生理・認知機能検査の所見を見出した。今後、こうした客観的指標を洗練させ実用化を目指した検討を続けていく必要がある。

#### 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, Orihara 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.

Kirihara K, Araki T, Uetsuki M, Yamasue H, Hata A, Rogers MA, Iwanami A, Kasai K: Association study

between auditory P3a/P3b event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. **Brain Imaging Behav** 3:277-283, 2009.

Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Muroi M, Sasaki H, Aoki S, Kasai K: Structural disruption of the dorsal cingulum bundle is associated with impaired Stroop performance in patients with schizophrenia. **Schizophr Res** 114: 119-127, 2009.

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** 33: 491-498, 2009.

Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K: Association between catechol-o-methyltransferase val108/158met genotype and prefrontal hemodynamic response in schizophrenia. **PLoS ONE** 4: e5495, 2009.

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

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 Neuroimaging** 164: 198-205, 2008.

Takei K, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Inoue H, Suga M, Sekita K, Sasaki H, Rogers MA, Aoki S, Kasai K: Disrupted integrity of the fornix is associated with impaired memory organization in schizophrenia. **Schizophr Res** 103:52-61, 2008.

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.

【邦文学術雑誌】

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.

切原賢治、荒木剛、笠井清登: 統合失調症における顔認知障害: 事象関連電位研究. 脳と精神の医学 20: 207-211, 2009.

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.

切原賢治、荒木剛、神出誠一郎、笠井清登: 統合失調症のグルタミン酸・GABA 神経伝達異常. 医学のあゆみ 231(10): 1040-1044, 2009.

切原賢治、荒木剛、笠井清登: P300 応用精神科の立場から. 臨床神経生理学 37: 115-120, 2009.

小池進介、笠井清登: 精神病発症期前後の脳構造・機能変化と臨床病期の補助診断法の可能性. 精神科治療学 24: 905-913, 2009

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 38(4):429-436, 2009

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 - (日本生物学的精神医学会・学術賞レビュー). 脳と精神の医学 19(4):219-227,2008.

笠井清登、神出誠一郎：統合失調症は神経発達障害か神経変性疾患か：脳画像所見と背景をなす分子病態。脳 21 12: 191-194, 2009.

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

笠井清登：統合失調症における進行性脳病態の研究。精神薬療研究年報 40: 25-27, 2008.

滝沢龍、西村幸香、小池進介、笠井清登、福田正人：統合失調症の神経生理学的研究－NIRSを用いた検討－。脳と精神の医学 20: 319-329, 2009.

滝沢龍、小池進介、高橋礼花、西村幸香、木納賢、笠井清登：NIRSでみる精神疾患の前頭葉機能。神経内科 71: 286-294, 2009

滝沢龍、笠井清登：統合失調症の前頭葉機能障害－光脳機能イメージングの臨床応用－。認知神経科学 10: 15-18, 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：統合失調症の病態解明から病因解明へ。認知神経科学 10: 23-27, 2008.

小池進介、管心、笠井清登：統合失調症の発症・進行とMRI脳画像。Medical Science Digest 34: 579-581, 2008.

笠井清登 編 (2009) 『医学のあゆみ－特集・精神医学 update』, 医歯薬出版, 東京.

【著書 (分担執筆)】

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ュミエール (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.

切原賢治、荒木剛、笠井清登：精神生理学的方法 (電気生理学的方法) . In: 精神疾患と認知機能研究会編「精神疾患と認知機能」、新興医学出版社、2009、pp.89-95.

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.

高野洋輔、小池進介、笠井清登：統合失調症の進行性脳病態仮説。In: 医学のあゆみ: 231 巻 10 号、医歯薬出版株式会社、2009、pp.1034-1039.

滝沢龍、川久保友紀、桑原斉、笠井清登：

統合失調症・自閉症の前頭葉機能障害と NIRS の臨床応用. In: 福田正人 編「精神疾患と NIRS」、中山書店、東京、2009、pp.92-102.

滝沢龍、福田正人: 1. 脳画像検査の実際 A. 検査機器・システム 7. NIRS In: 平安良雄・笠井清登 (編) 精神疾患の脳画像解析・診断学、南山堂、東京、2008、pp.61-70.

井上秀之、山末英典、笠井清登: 統合失調症の脳構造. In: 精神疾患と脳画像、専門医のための精神科臨床リュミエール 2、中山書店、東京、2008、pp. 58-69.

西村幸香、滝沢龍、笠井清登: II. 精神医学における NIRS. 4. NIRS データの再現性. (福田正人 (編): 精神疾患と NIRS)、中山書店、東京、p.79-89, 2009.

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

Tada M, Kirihara K, Araki T, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kasai K. Emotional face precessing abnormality in patients with schizophrenia: an event-related potential study. 29<sup>th</sup> 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.

29<sup>th</sup> 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. 29<sup>th</sup> 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. 29<sup>th</sup> 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. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 29, 2010. [Symposium]

Takizawa R, Kasai K, Fukuda M. Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatric disorders. 29<sup>th</sup> 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 Duuration 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. Interative neuroimagine

assessment through clinical stages in schizophrenia. 2<sup>nd</sup> Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Itary, Apr 13, 2010. [Symposium]

Takahashi A, Kawakubo Y, Kuwabara, Takizawa R, Nishimura Y, Kasai K. Cerebral hemodynamic changes in response to frontal lobe task in adults with attention-deficit hyperactivity disorder and pervasive developmental disorder measured by near-infrared spectroscopy. AACAP, Hawaii, USA, 2009.

Kirihara K, Araki T, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kobayashi T, Kasai K. Gamma band activity during gaza perception in schizophrenia. 18<sup>th</sup> International Congress on Brain Electromagnetic Topography, Kyoto, Japan, Oct 1, 2009. [poster]

Araki T, Kasai K. MEG mismatch abnormalities to speech sounds in schizophrenia: Heritability and relationship to genetics. 9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France, June 30, 2009. [Symposium]

Takizawa R, Kasai K. Clinical NIRS application to psychiatric diagnosis and evaluation. Near-infrared spectroscopy(NIRS) in psychiatry: Current status and future prospect. 9<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry.

Paris, France, June 28, 2009.  
[Symposium]

Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Hashimoto K, Kasai K. Effect of Sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal hemodynamic response in schizophrenia: a multi-channel NIRS study. JSBP Travel Awards for International Meetings Presentation, 31st Annual Meeting of JSBP, Kyoto, JAPAN, Apr 23-25, 2009. (日本生物学的精神医学会・国際学会発表奨励賞発表)

Takizawa R, Kinou M, Marumo K, Kasai K. Application of NIRS to diagnosis and clinical evaluation in psychiatry. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, Japan, Nov 1, 2008. [Symposium]

Araki T, Niznikiewicz M, Kasai K. Action monitoring and anterior cingulate cortex in schizophrenia. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, Japan, Nov 2, 2008. [Symposium]

Kirihara K, Araki T, Kawakubo Y, Onitsuka T, Kobayashi T, Kasai K. Impairments in gamma band activity during gaze perception in schizophrenia. 2nd World Federation of Societies of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological

Psychiatry, Toyama, Japan, September 11, 2008. [Symposium]

Araki T, Niznikiewicz MA, Kasai K. Event-related potential investigations into cognitive dysfunction in schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 12, 2008. [Symposium]

Kasai K. Mismatch negativity as a functional probe for glutamatergic/synaptic dysfunction in schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 12, 2008. [Symposium]

Koike S, Takizawa R, Marumo K, Kawakubo Y, Kasai K. Prefrontal hemodynamic response during random number generation in schizophrenia: a 52-ch NIRS study. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 11, 2008. [Poster]

Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Hashimoto K, Kasai K. Effect of sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal function in schizophrenia: an NIRS study. World Federation of



Societies of Biological Psychiatry 2<sup>nd</sup> WFSBP Asia-Pacific Congress and Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 11, 2008. [Poster]

Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Takahashi A, Kasai K. Prefrontal hemodynamic response during working memory task in major depression: an NIRS study. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2<sup>nd</sup> WFSBP Asia-Pacific Congress and Annual Meeting of JSBP, Toyama, Japan, Sep 12, 2008. [Poster]

Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Hashimoto K, Kasai K. Effect of sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal hemodynamic response in schizophrenia: a multi-channel NIRS study. Society of Biological Psychiatry 2008 Annual Meeting, Washington DC, May 3, 2008. [Poster]

Takizawa R, Kasai K, Fukuda M. 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.

Takahashi A, Kawakubo Y, Kuwabara H, Takizawa R, Watanabe K, Kano Y, Kasai K. 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.

#### 【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ー(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)

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、福岡、2010年3月27日。(ポスター)

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5回日本統合失調症学会、福岡、2010年3月27日。(ポスター)

高野洋輔、山末英典、八幡憲明、笠井清登: fMRIで評価される社会認障害の臨床病期による差異。第5回日本統合失調症学会、福岡、2010年3月26日。(シンポジウム)

山崎修道、古川俊一、石橋綾、清水希美子、永井真理子、白澤知恵、藤枝由美子、瀬川聖美、浅井久栄、管心、切原賢治、笠井清登: 統合失調症患者に対するパーソナリティと認知機能・社会機能の関与について～パーソナリティの何が、どのように認知機能・社会機能に影響を及ぼすのか?。第5回日本統合失調症学会、福岡、2010年3月26日。(ポスター)

多田真理子、永井達哉、切原賢治、小池進介、高野洋輔、荒木剛、笠井清登: アットリスク精神状態および初回エピソード統合失調症におけるミスマッチ陰性電位: 予備的検討。第39回日本臨床神経生理学会学会大会、北九州、2009年11月20日。(ポスター)

荒木剛、笠井清登: 統合失調症の早期介入マーカーとしてのMMN。第39回日本臨床神経生理学会学術大会、北九州、2009年11月20日。(シンポジウム)

笠井清登、鬼塚俊明、荒木剛: 精神疾患の脳画像診断「光トポグラフィーの精神科臨床への応用」。第37回日本精神科病院協会精神医学会、高松、2009年11月13日。(シンポジウム)

井上秀之、山末英典、武井邦夫、高野洋輔、五ノ井涉、高尾英正、阿部修、笠井清登: At risk mental stateの内側前頭前野におけるグルタミン酸神経系の異常: 3テスラMRSによる統合失調症患者との比較。第9回精神疾患と認知機能研究会、東京、2009年11月7日。(口頭発表)

小池進介、滝沢龍、栃木衛、丸茂浩平、川久保友紀、木納賢、佐々木司、笠井清登: 脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子val66met多系における多チャンネル近赤外線スペクトロスコピィを用いた前頭前野脳血流変化の検討。第32回日本神経科学大会、名古屋、2009年9月18日。(ポスター)

高橋礼花、川久保友紀、桑原斉、滝沢龍、

笠井清登：小児注意欠陥多動性障害における多チャンネル NIRS1 を用いた抑制課題中の前頭葉機能研究. 第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 18 日. (ポスター)

荒木剛、高野洋輔、小池進介、井上秀之、切原賢治、笠井清登：事象関連電位を統合失調症の早期介入のマーカーとして応用する試みについて. 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 25 日. (シンポジウム)

高柳陽一郎、中村主計、川崎康弘、高橋努、織壁里名、豊田英真、茂末諭理子、糸川昌成、佐藤洋子、山末英典、笠井清登、倉知正佳、岡崎祐士、松下正明、鈴木道雄：関心領域法を用いた脳構造による初回エピソード統合失調症患者と健常者の判別. 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 25 日. (ポスター)

小池進介、滝沢龍、木納賢、丸茂浩平、西村幸香、管心、笠井清登：統合失調症における作業記憶課題遂行時の前頭葉機能の検討—多チャンネル NIRS 研究—. 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 25 日. (ポスター)

高野洋輔、山末英典、橋本龍一郎、八幡憲明、阿部修、武井邦夫、高尾英正、青木茂樹、笠井清登：統合失調症患者における他者の感情理解の脳基盤. 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 25 日. (ポスター)

荒木剛、切原賢治、笠井清登：Go/No-go 課

題遂行時の事象関連電位を用いた統合失調症における抑制機能障害の検討. 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 25 日. (ポスター)

滝沢龍、笠井清登、福田正人：統合失調症の NIRS 研究. 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009 年 4 月 23 日. (シンポジウム)

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 を用いた内田クレペ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 日. (ポスター)

笠井清登：統合失調症の進行性脳病態を示唆する脳画像所見. 第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009 年 1 月 30 日. (シンポジウム)

高柳陽一郎、中村主計、高橋努、川崎康弘、織壁里名、豊田英真、糸川昌成、山末英典、笠井清登、岡崎祐士、松下正明、鈴木道雄、倉知正佳：関心領域法を用いた脳 MRI 画像による初回エピソード統合失調症患者と健常者の判別分析. 第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009 年 1 月 30 日. (ポスター)

山崎修道、古川俊一、石橋綾、清水希実子、永井真理子、浅井久栄、藤枝由美子、柴田貴美子、笠井清登：統合失調症患者におけるパーソナリティと認知機能・社会機能の関連について：気質・性格質問紙(TCI)を用いた検討. 第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009 年 1 月 30 日. (ポスター)

笠井清登：統合失調症の早期介入と神経画像. 第4回日本統合失調症学会、大阪、2009年1月31日。(ランチョンセミナー)

笠井清登：統合失調症の進行性脳病態と早期介入. 第415回広島精神神経学会、広島、2008年12月13日。(特別講演)

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作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14日。(ポスター)

切原賢治、荒木剛、川久保友紀、鬼塚俊明、小林哲生、笠井清登：統合失調症患者の視線認知における $\gamma$ 帯域活動の異常および社会機能との関連. 第38回日本臨床神経生理学会、神戸、2008年11月14日。(ポスター)

高橋礼花、奥畑志帆、木幡賢二、川久保友紀、桑原斉、滝沢龍、笠井清登：成人注意欠陥多動性障害、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14日。(ポスター)

丸茂浩平、滝沢龍、高橋礼花、村木健郎、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および遺伝子多型との関連解析：NIRS 研究. 第38回日本臨床神経生理学会、神戸、2008年11月13日。(口頭発表)

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日。(口頭発表)

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日。(口頭発表)

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18回日本臨床精神神経薬理学会、東京、2008年10月1日。(口頭発表)

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12日。(ポスター)

高野洋輔、山末英典、橋本龍一郎、武井邦夫、阿部修、高尾英正、五ノ井渉、青木茂樹、笠井清登：統合失調症患者における他者の感情理解の脳基盤. 第30回日本生物学的精神医学会、富山、2008年9月13日。(ポスター)

滝沢龍、笠井清登、福田正人：fNIRS の精神医学・心理学への応用. 第31回日本神経

科学大会、東京、2008年7月9日。(ワークショップ)

### 3. その他

#### (1)先進医療の承認

本研究により得られた成果を発展させて先進医療に申請し、2009年6月より「光トポグラフィ検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が東京大学において承認となった。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

#### (3)マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメディア報道があった。

- ・日本経済新聞(2009.4.10.夕刊)らいふプラス「脳の血流で心の病診断」
- ・日経メディカル(2009.6月号)トレンドビュー「近赤外光が精神疾患の診断を変える」
- ・Medical Tribune(2009.7.23.)展望「うつ症状の客観的指標に近赤外線スペクトロスコーピー検査」
- ・日本経済新聞(2010.1.18.朝刊)脳科学真価を問う「脳血流で心の病診断」
- ・科学新聞(2010.3.5.)「「こころの検査入院」東大病院がうつ患者対象に開始」
- ・薬事日報(2010.3.10.)「うつ診断・治療で新プログラム開始 東京大学病院精神神経科」
- ・NHK総合(2010.3.10.)ニュース7「うつ病診断に最新画像検査法」
- ・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20~22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スペクトロスコピー（near-infrared spectroscopy NIRS）装置による脳機能画像法におけるいくつかの技術的問題を解決する必要がある。第一に、NIRS データを脳構造画像（MRI）と対応させる際、NIRS データは空間的に非連続であり、MRI データは連続であるため、データの統合化が困難という問題があった。そこで、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する方法を提案した。第二に、MRI の取得を経ることなく、NIRS のみでの解析を行うための手法として、バーチャル・レジストレーション法が提案されていたが、この手法は、被験者の頭部サイズを全成人人口からランダムにサンプリングするという仮定に基づいたものであった。しかし、被験者の頭部サイズには大きなばらつきがあると予測され、個々の被験者の NIRS 計測位置をより正確に予測する方法が望まれていた。そこで、バーチャル・レジストレーションに、被験者の頭部サイズをパラメータとして組み込み、より正確な NIRS 計測位置の計測が行える手法として、テーラード・バーチャル・レジストレーションを開発した。第三に、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。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、TRS（時間分解スペクトロスコピー）を用い、9名の頭部における光路長を3波長（760, 800, 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し、MNI 標準脳座標において全頭における平均光路長のマップを作成した。これらの研究開発は、有用な基礎技術として、NIRS による精神疾患診断の発展に寄与するものと期待される。

## A. 研究目的

多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy NIRS) 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、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、NIRS による脳機能画像法におけるいくつかの技術的問題を解決する必要がある。本研究では、このうち3つの主要な問題について、技術的、方法論的な解決策を与え、NIRS による脳機能画像診断の有用性を高めることを試みた。

まず第一に、「準領域解析」として、NIRS データの空間的連続化に対する新手法を開発した。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 2 cm 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。

第二に、「テーラードバーチャルレジストレーション法」として、NIRS 単独での画像診断を補完する技術の開発を試みた。NIRS は、脳の機能局在に基づいて、脳活動を可視化する脳機能マッピングのツールであるが、原理的に大きな矛盾を抱えている。すなわち、NIRS 計測では、脳の構造情報は一切得られないまま機能情報のみを得るため、NIRS 単独では、トポグラフィックな脳活動データが得られても、それを脳の構造に対応化 (レジストレーション) することができない。

この問題を解決し、NIRS データを脳構造にレジストレーションする技術として、



バーチャル・レジストレーション法が開発されている。この方法では、まず、ホルダーの種類や構造に応じたバーチャル・プローブ・ホルダーを生成する。実際の計測では、被験者頭部にプローブ・ホルダーを設置する際、ホルダーの変形が生じるが、この変形の様態をアルゴリズム化し、計算によってコンピュータ上で再現する。次に、バーチャル被験者を生成する。データベース内の MRI 画像エントリーの数は限られているため、次に述べる3つのパラメータを用い、リサンプリング法によって、新規頭部構造を持つバーチャル被験者を生成する。

第一に、データベースの中から、ランダムに1つの頭を選択し、これを変形の基本材料として用いる。第二に、頭の大きさを定義する。そして、第三に、頭の形を表すパラメータとして、頭の幅、奥行き、高さを設定する。

こうして出来上がったバーチャル被験者の頭に、前述のホルダー変形アルゴリズムを適用し、プローブ・ホルダーをバーチャルに設置する。バーチャル・プローブ・ホルダーが設置できれば、その後は、確率的レジストレーション法と同様の手順により、頭部のプローブ位置を標準脳座標系に変換し、脳表へと投影する。

用途に応じて、数十から数千のバーチャル被験者に対するバーチャル・レジストレーションを行い、位置推定の結果の統計的な処理をおこなう。これにより、推定位置の被験者間誤差の推定を行うことができる。ホルダーで覆われた範囲においては、座標値の標準偏差は1cm以下であり、実用上問題のないレベルの空間的推定精度である。

しかし、この手法は、被験者の頭部サイズを全成人人口からランダムにサンプリングするという仮定に基づいたものであった。ところが、被験者の頭部サイズには大きなばらつきがあると予測され、個々の被験者のNIRS計測位置をより正確に予測する方法の開発が必要である。そこで、バーチャル・レジストレーションに、被験者の頭部サイズをパラメータとして組み込み、より正確なNIRS計測位置の計測が行える手法として、テーラードバーチャルレジストレーションの開発を試みた。

第三に、「光路長全頭マッピング」として、空間的に不均一な多チャンネルデータを適切に解釈するための光路長解析を試みた。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。

これらの研究開発によって、NIRS による精神疾患診断の発展に寄与する基礎技術と知見の創出を目指した。

## B. 研究方法

### 「準領域解析」

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 (Suttuck 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 400mm<sup>2</sup> 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 3 x 4 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 次元磁気式デジタルイザで計測し、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。

### 「テーラーメイドバーチャルレジストレーション法」

精神疾患の診断に標準的に用いられる

3x11ホルダー（52チャンネル）の変形を模するアルゴリズムを開発した。このホルダー変形の特徴を再現するために、次の仮定を用いた。（1）ホルダーの3行は互いに平行な平面上で変形する。（2）各行のプロープ間の距離は変形によって変わらない。（3）頭部表面上では、各行のプロープ間の比率は保たれる。

これらの仮定に従って、仮想空間上で3x11ホルダーを生成した。仮想空間においては、実際の被験者（男性5人、女性5人、25-35歳）の頭部形状を3次元磁気式デジタイザーでサンプリングし、仮想頭部を生成し、その上で、3x11ホルダーを変形させた。一方、実世界空間においても、3x11ホルダーを同じ被験者の頭部に設置し、両者の座標値を比較した。次に、本課題のメンバーである東京大学精神科（滝沢龍、笠井清登）の協力により、320名分の頭囲サイズデータ

（T3-Fpz-T4曲線の距離）を入手し、この頭囲サイズ分布に基づいたバーチャル・レジストレーションと固定された頭囲サイズに基づいたテララーメード・バーチャル・レジストレーションの結果を比較した。

#### 「光路長全頭マッピング」

正常成人10例（平均 $33.0 \pm 4.3$ 歳、男性6例、女性4例）のうち、計測不良の1名を除いた9名を対象とした。

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、各計測箇所座標を磁気式3次元デジタイザーによって計測した。

さらに各被験者のMRI画像上で前耳介点、Nz\_MRIの座標を求め、磁気式デジタイザーによる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

### 「準領域解析」

設定した準領域のサイズは期待値の400mm<sup>2</sup>（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、全ての準領域では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。

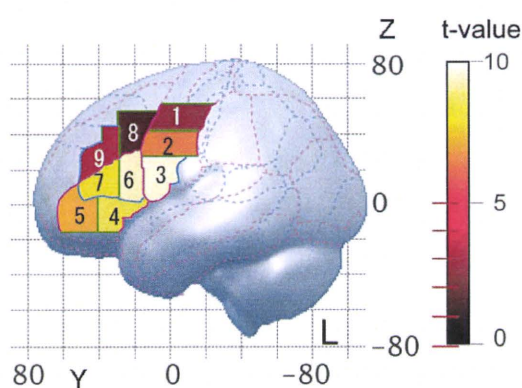


図1: 準領域解析の結果

「テーラーメイドバーチャルレジストレーション法」

実世界空間と仮想空間における3x11ホルダーの変形を比較した。典型的1被験者の例を図1に示す。52chの10被験者平均データについて、平均偏差は2.21mm、最大偏差は3.65mmであった。誤差の分布

については、比較的均等な分布であり、部位によるバイアスは特に認められなかった。

次に、頭囲サイズ分布に基づいたバーチャル・レジストレーションと固定された頭囲サイズに基づいたテーラーメイド・バーチャル・レジストレーションの結果を比較した。図2は標準的頭囲サイズ(T3-Fpz-T4 曲線距離=30cm)のテーラーメイド・バーチャル・レジストレーション結果を、図3は320名分の頭囲サイズデータからのランダムサンプリング結果に基づいたバーチャル・レジストレーションの比較結果を、それぞれ示す。各円の中心は、MNI標準脳座標系におけるチャンネル推定位置の最確値を表し、円の半径は標準偏差を表している。推定結果は、MNI標準脳座標系上にAutomatic anatomical labelingによる解剖学的構造推定と共に表示してある。

図2で示されたように、テーラーメイド・バーチャル・レジストレーションにおいて、円が示す標準偏差の範囲は小さくなっている。バーチャル・レジストレーションでは、52Chにおける標準偏差の中央値は7.6mm、最大値は11.4mmであったが、テーラーメイド・バーチャル・レジストレーションでは、中央値は5.6mm、最大値は8.4mmに改善されていた。つまり、推定誤差は少なく、より詳細な計測位置推定が可能であることが明らかになった。また、バーチャル・レジストレーションの場合は、外縁部のチャンネルが隣接チャンネルとオーバーラップする場合があるが、テーラーメイド・バーチャル・レジストレーションの場合は、チャンネルの重複は起こらなかった。