

201122110A

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）

NIRSを用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

（課題番号 H23-精神-一般-002）

平成23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24（2012）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)

NIRSを用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究
(課題番号 H23-精神-一般-002)

平成23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24(2012)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. 精神疾患の早期診断に有用なNIRS検査法の標準化と普及-----	1 7
福田 正人	
2. 神経認知機能を用いた精神病への早期診断-----	2 7
住吉 太幹	
3. 精神疾患の臨床病期に有用なNIRS検査法の標準化-----	3 1
滝沢 龍	
4. NIRSデータと脳構造の対応の確立-----	4 4
檀 一平太	
5. 形態MRIを用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発-----	5 2
根本 清貴	
6. 発達障害患者へのNIRS検査法の適用-----	5 7
川久保 友紀	
7. 精神疾患の認知機能と血液中バイオマーカーに関する研究-----	6 4
橋本 謙二	
8. 統合失調症の進行性脳構造変化とMRIの臨床診断への応用-----	6 7
鈴木 道雄	
9. 気分障害の診断・症状のNIRSを用いた評価に関する研究-----	7 3
野田 隆政	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	8 3
--------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	9 7
----------------------	-----

I. 総括研究報告

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

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

NIRS 検査は 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、精神医療分野として初めての先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。2012 年 3 月末現在で 14 施設で実施されている。

この先進医療を診療場面における臨床検査として一層の実用化を進めるために NIRS 研究を発展させるとともに、そうした NIRS データの背景を脳構造(MRI 研究)・神経生理 (ERP 研究)・認知機能 (神経心理研究) から明らかにすることを本研究の目的とした。

その結果、①頭皮上の数点の位置測定にもとづいて、MRI 画像なしに NIRS 計測位置を 5 分程度で標準脳に対応づけられる方法を開発し実用化した、②統合失調症の NIRS データについて、臨床病期の進行に伴い脳部位に応じた変化を認め、前頭葉背外側における減衰が低い発症年齢と関連することを明らかにした、③定型発達児の就学前からの発達過程に伴う NIRS データの変化を明らかにし、小児 ADHD 患者において methylphenidate への反応予測に有用である可能性を指摘した、④気分障害 18 名、統合失調症初発 23 名、ARMS 37 名について縦断計測を開始し、病初期の NIRS データが数か月後の症状・機能の改善度と関連することが明らかとなってきた。

そうした成果をもとに、書籍『NIRS 波形の臨床判読－先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』を刊行し NIRS の検査・解析・判定について標準化と均霑化の基盤を整備するとともに、国立精神・神経医療研究センター病院が開催した「NCNP 光トポグラフィー講習会」と「NCNP 光トポグラフィー判読セミナー」で講師などを担当し、NIRS 検査の普及とその質を保証するシステム構築の第一歩とできた。

□□

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）
川久保友紀（東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学 助教）
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）
滝沢 龍（東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 助教）
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

本研究に先立つ「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」において、MRI と NIRS を用いた検討を行った。

MRI 研究からは、①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、②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、③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られることを示した。

NIRS 研究からは、①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、②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た。

そうした成果にもとづいて、NIRS 検査は 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、精神医療分野として初めての先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。2012 年 3 月末現在で 14 施設で実施されている。

【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。

【施設基準】

(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。

そこで、この先進医療を診療場面における臨床検査として一層の実用化を進めるためにNIRS研究を発展させるとともに、そうしたNIRSデータの背景を脳構造(MRI研究)・神経生理(ERP研究)・認知機能(神経心理研究)から明らかにすることを本研究の目的とした。

B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察

(1)NIRS・MRI・ERP研究(分担: 滝沢)

①NIRS研究

統合失調症圏(F2)では、NIRSの横断的な検討において、ARMS群ですでに健常者に比して有意に賦活反応性が低下している部位や、初発統合失調症や慢性統合失調症へと病期が進んでいくに従って低下していく部位を見出した(Koike et al, Schizophr Res, 2011)。また、前頭葉背外側における減衰が低い発症年齢と関連することを明らかにした(Koike et al, Clin Neurophysiol, 2011)。初発統合失調症のNIRSの縦断的な検討においては、(1)最初

のNIRS信号が3ヵ月後のGAF(全般的機能評価)改善度を予測する可能性が示唆され、(2)約12ヵ月後にNIRS信号が統合失調症の典型信号変化として指摘されてきたパターンに近づき、Takizawa et al (2008)と同様に前頭部におけるGAFとの有意な相関を認めた。

気分障害圏(F3)の先進医療開始後の横断的データでは、DSMに即した診断とNIRS信号パターンとの一致率は、被検者全体では約5割(大うつ病性障害(MDD))と6割(双極性障害(BP))となり、先行研究(滝沢ら, 2009)の約7-8割だった結果に比べて低下した。ただし、今回のデータで、うつ症状を呈しメラニコリー型気分障害患者に絞ると約7割(MDD:65.0%, BP:69.4%)の一致率と同等の結果になった。

②MRI研究

MRIでは、2010年に自閉症スペクトラム障害(ASD)当事者や慢性期の統合失調症で体積が減少していると報告した下前頭回について、さらに20名のARMS群と20名の初発統合失調症群、およびそれぞれの健常対照20名ずつの合計80名で検討し、関係妄想などの対人的な推論や意味付けの障害に関与すると考えられる下前頭回の灰白質体積減少が、病初期や更にはARMSの時点から存在し、しかも慢性期とは異なり下前頭回の三角部に限局していることを示した。また、これらの対象の一部に施行した語意判別の課題施行中にも、さらには他者の感情の理解を要する課題を施行中にもfunctional-MRIでの脳活動の低下をARMS群と統合失調症群の両方で認めた。

③ERP研究

ERP では、2008 年から ARMS 群と初発統合失調症 (FES) 群、健常群を対象にミスマッチ陰性電位 (MMN) の測定を開始した。2011 年の段階では、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。

④神経心理研究

神経心理検査 (BACS) では、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 6 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。また追跡開始時の注意機能や実行機能がその後の機能改善と関連を示した。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する。

MEG では、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。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が、MMN と D 型セリンの間の有意な相関は見いだせていない。

(2)NIRS 研究 (分担: 野田)

①大うつ病性障害の病状と NIRS の関連

MDD30 例、HC30 例の NIRS 測定を行った。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。両群ともに 52CH 中、頭頂部に近い CH1 から CH21 は体動や髪の毛によるアーチファクトが混在していたため、今回の解析からは除外した。まずは両群の VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値を t 検定で比較したところ、多重比較 (false discovery rate: FDR) の補正後に 31CH 中 22CH で MDD 群は HC 群よりも有意に oxy-Hb 変化量が小さいという結果であった。

ついで HAM-D 得点との比較であるが、HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値との相関を Spearman の順位相関 (rho) を用いて行ったところ、FDR 補正後に CH25 において有意に負の相関を示した。

②気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

気分障害患者 161 名の測定を行った。軽躁状態、寛解状態を除外するため YMRS に関しては Berk らの報告をもとに 4 点以上、HAM-D17 総得点に関しては 8 点未満を除外した。さらに TEMPS-A を用いて気質を発揚、循環、焦燥、抑うつ、メランコリー気質の項目で評価した。この結果をもとに、双極スペクトラム障害の概念による分類を試みた。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 2 に示す。結果、BP-II が 29 名と BP-II+1/2 が 38 名、BP-III が 5 名、MDD が 8 名であった。いずれの群も HAM-D17 総得点から、中等症の抑うつ状態であることが分かる。その他、人口統計学的、臨床背景には

BP-II+1/2 群がやや抑うつ状態が重く、女性が多い傾向があった。推定知能や GAF はほぼ同程度という結果であった。BP-III 群および MDD 群は被験者数が少ないため結果の解釈は限定的であるが、それぞれの NIRS 波形を比較すると、BP-II 群と MDD 群は先行研究 9, 10, 11)と同様の波形を示していたが、BP-II+1/2 群、BP-III 群に関しては SCID1 による DSM-IV-TR での診断は BP ではないが NIRS 波形はいわゆる BP パターンとなっていた。BP パターンの判別に重要な重心値は BP-II+1/2 群、BP-III 群ともにいずれのチャンネルも 50~60 秒の範囲となっていた。

(3)NIRS 研究 (分担 : 川久保)

①研究 1

児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 40 名 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 21 名) と定型発達者 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ASD および ADHD 患者は全員、検査時には未服薬であった。3 群の年齢、IQ、性別は統制され、自己記入式の質問紙を用いて、現在の ASD 症状 (自閉症スペクトラム指数 ; AQ) および ADHD 症状 (Adult ADHD Self-Report Scale; ASRS) と幼少期の ADHD 症状 (Wender Utah Rating Scale; WURS) が評価された。IQ の評価には、WAIS-R が用いられた (Table 1)。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得た。

NIRS 波形における課題中の [Oxy-Hb] は、left VLPFC and DLPFC (ch29,

FDR-corrected $p:0.000$, post-hoc $p:0.004$)において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC and DLPFC (ch29, ch49, FDR-corrected $p:< 0.001-0.002$, post-hoc $p; 0.001$)において、TD 群に比べ ASD 群の課題中の [Oxy-Hb] が低かった。しかしながら、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

課題終了後の [Oxy-Hb] は、left VLPFC and DLPFC (ch28-29, FDR-corrected $p:0.000-0.0017$, post-hoc $p:0.000-0.01$)において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC and DLPFC (ch28-29, FDR-corrected $p:< 0.000-0.0017$, post-hoc $p; 0.000-0.004$)において、TD 群に比べ ASD 群の課題終了後の [Oxy-Hb] が低かった。しかしながら、課題中と同様に、課題終了後においても、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

[Deoxy-Hb] については、課題中および課題終了後の両区間とも、群での有意な差は認められなかった。

②研究 2

対象は 5 歳から 18 歳の右利き定型発達児 48 名 (男児 22 名、女児 26 名、平均年齢 10.9 歳、平均 IQ106.2) と 21 歳から 37 歳の右利き健常成人 22 名 (男性 11 名、女性 11 名、平均年齢 27.3 歳、平均 IQ113.1) であった。WAIS-R あるいは WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID あるいは M.I.N.I を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象者に対し、書面にて説明をした上で同意を

得た。未成年者に対しては保護者からも同意を得た。

課題成績については、年齢群の主効果のみが有意であった($F(1,66) = 55.20$, $p < .001$)。成人群において、より多くの単語が生成された(男児: 4.32 (SD = 2.61); 女児: 4.38 (SD = 2.23); 成人男性: 9.27 (SD = 2.90); 成人女性: 8.55 (SD = 1.51))。Oxy-Hbについては、年齢群×性別の交互作用のみが有意となり($F(1,65) = 12.27$, $p < .001$)、その他の交互作用や主効果は有意ではなかった。

各群の総加算平均NIRS波形において課題中の[Oxy-Hb]は、性別と年齢の交互作用が有意となったため、下位検定を行なった。その結果、男性では、小児群に比べて成人群においてoxy-Hb変化量が有意に増大していた($F(1,30) = 11.55$, $p < .01$)。成しかしながら、女性では、成人群と小児群のoxy-Hb変化量の差は有意ではなかった ($F(1,34) = 4.69$, $p = .04$)。さらに、性別による違いについては、小児群では、男女間に有意なOxyHb変化量の差は認められなかった ($F(1,45) = 2.01$, $p = .16$) が、成人群では、女性に比べて、男性のOxyHb変化量が有意に増大していた($F(1,19) = 16.15$, $p < .01$)。DeoxyHb変化量については、主効果と交互作用ともに有意ではなかった。

OxyHb変化量と年齢についての相関解析では、小児群において男女ともに強い正の相関が見られた (male: $r = 0.50$, $p = .017$; female: $r = .67$, $p < .001$)が、成人群では統計的には有意ではない弱い負の相関が見られた(male: $r = -.15$, $p = .65$; female: $r = -.37$, $p = .27$)。OxyHb変化量と課題成績については、小児群(male: $r = -.07$, $p = .75$;

female: $r = .30$, $p = .14$)においても、成人群 (male: $r = -.59$, $p = .06$; female: $r = .05$, $p = .90$)においても関連はみとめられなかった。

(4)NIRS 研究 (分担: 檀)

本研究には、両親、本人からインフォームドコンセントが得られた、WISC-III (Wechsler Intelligence Scale of Children-Third Edition)で full IQ が 70 以上 (平均 91.7、8.1 SD、77~110)、DSM-IV で ADHD と診断された平均年齢 9.7 歳 (2.4 SD、7 歳~14 歳)の右利き、男児 11 名、女児 1 名が参加した。対象者全員が、MPH(18-45 mg/day)を 1 週間~3.6 年間服薬していた。解析時は各対象者の通常服用量を投与した。本研究は、自治医科大学付属病院の倫理委員会に承諾を得ている。被験者は MPH 服用前と服用 1.5 時間後の 2 回、Go/NoGo 課題遂行時に fNIRS 計測を実施した。

NoGo 課題正答率は、MPH 服用前は 89.33 % (SD 5.57 %)、服用後は 91.42 % (SD 9.68%)であった。課題正答率は服用後に有意に上昇した ($t(11) = 2.253$, $p = 0.046$)。Go/NoGo 課題中の Go 課題の反応時間は、服用前が 411 ms (SD 41 ms)服用後が 424 ms (SD 35 ms)であり有意差はなかった ($t(11) = 0.994$, $p = 0.341$)。

Go/NoGo 課題遂行時の全チャンネルにおけるoxy-Hb値の平均と各チャンネルにおける値を比較では、MPH 服用前では全領域に有意な活性はなかった。MPH 服用後では、右チャンネル 10、14、15、22 において有意であった。これらの領域は ROI に一致した。MPH 服用前後のOxy-Hb濃度に

関しては、右チャンネル 10、14 において服用後に有意な上昇を認めた。空間解析でこの領域は、右中前頭回、下前頭回であり、ROI に一致した。

MPH 服用後の NoGo 課題正答率の上昇と、右チャンネル 10、14 における oxy-Hb 値上昇の相関関係を解析した。Spearman の相関係数を用いて、12 例の MPH 服用前後の Oxy-Hb 濃度の上昇と NoGo 課題正答率をプロットした。相関係数は、右チャンネル 10 において、0.654 ($p = 0.021$)、右チャンネル 14 において、0.443 ($p = 0.149$) であり、中等度の正の相関を示した。これらの結果から、右チャンネル 10 に一致すると考えられる右 LPFC は MPH 服用後の抑制機能不全の改善を示す局在であると考えられた。

また、個々の患者データ解析では、右チャンネル 10、14 において oxy-Hb 増加を示さなかった 2 例の患者は ADHD に Asperger 症候群を併存していた。

(5)NIRS 研究 (分担：福田)

2009 年より「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」として先進医療に承認されている NIRS 検査について、検査法や解析法の標準化と普及を図るために、書籍『NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』を刊行した。

また、国立精神・神経医療研究センター NCNP 病院で開催された「NCNP 光トポグラフィー講習会」(2011.10.1.) および「NCNP 光トポグラフィー判読セミナー」(2011.11.19.) に講師として協力した。

講習会は、解説の後に実際に検査法を

トレーニングするもので、臨床検査技師を中心とした参加があった。セミナーは、参加者が持ち寄った個別のデータについて判読の意見交換を行うもので、とくに非典型的で判読が困難なデータについて、活発な意見交換を行うことができた。この判読セミナーの様子は、NHK スペシャル「ここまで来た！ うつ病治療」(2012.2.12.) で紹介された。第 6 回日本統合失調症学会においてはハンズオンセミナー1「先進医療『うつ症状の光トポグラフィー検査』」を担当し、その場で実際の検査を行うことで標準検査法の普及を図った。

さらに、NIRS の特徴を生かして、15 秒交代で 180 秒間行なう会話課題を用いて対人関係の脳基盤を検討する試みを行い、TCI で評価した協調性 cooperativeness や自閉症傾向 autism quotient (AQ) との関連を明らかにするとともに、15 秒交代という枠組みをなくした自由会話におけるデータ解析の試みを行った。また、金銭報酬条件 (externally motivated) と目標設定条件 (internally motivated) における脳機能を検討し、脳賦活が revised NEO personality inventory (NEO-PI-R) で評価した性格傾向のうち対人関係に対応する愛想の良さ agreeableness と関連することを明らかにすることで、科学的に検討することが難しい意欲の脳基盤の一端を明らかにできた。

(6)MRI 研究 (分担：鈴木)

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。MRI は 1.5T のスキャナ (Magnetom Vision, Siemens) により、3D-FLASH 法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により行った。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により中側頭回、下側頭回、紡錘状回の灰白質体積を手動的に計測した。

①側頭葉脳回体積の横断的比較

ベースライン時およびフォローアップ時それぞれの横断的比較では、統合失調症および統合失調型障害患者における左右の紡錘状回の体積は、いずれの時点でも健常者に比較して有意に小さかった。統合失調症患者と統合失調型障害患者の間では有意差はなかった。

②側頭葉脳回体積の縦断的比較

ベースライン時とフォローアップ時の間の縦断的比較では、統合失調症患者において、左右の紡錘状回の灰白質体積が経時的に減少し (左: -2.6%/year; 右: -2.3%/year)、その程度は統合失調型障害患者 (左: -0.4%/year; 右: -0.2%/year) および健常者 (左: 0.1%/year; 右: 0.0%/year) に比較して有意に大きかった。統合失調型障害患者と健常者の間には有意な差はなかった。中および下側頭回の経時的変化には、3 群間で差はなかった。

③臨床症状との相関

側頭葉灰白質体積の変化と、ベースライン時またはフォローアップ時の臨床症状、フォローアップ期間中の臨床症状の

変化との有意な相関は見られなかった。

④抗精神病薬の影響

フォローアップ期間中に、主に定型抗精神病薬を服用していた患者と、主に非定型抗精神病薬を服用していた患者の間では、紡錘状回の経時的変化の程度に差はなかった。

統合失調症患者において、フォローアップ期間中の抗精神病薬の総投与量が多いほど、左の紡錘状回の灰白質減少が軽度であった。

⑤上側頭回の変化

以前に同じ対象において検討した結果 (Takahashi ら, 2010)、統合失調症患者における上側頭回灰白質体積の縦断的变化 (左: -2.8%/year; 右: -1.5%/year) は、統合失調型障害患者 (左: -0.6%/year; 右: -0.3%/year) および健常者における変化 (左: 0.0%/year; 右: -0.1%/year) に比較して有意に大きかった。

統合失調症患者において、上側頭回と紡錘状回の縦断的变化の間の相関を検討したが、有意な相関は認められなかった。

(7)MRI 研究 (分担: 根本)

統合失調症における萎縮部位を決定するために、統合失調症患者 35 名、健常者 73 名の 3 次元 T1 強調 MRI 画像から SPM8 を用いて灰白質を抽出し、解剖学的標準化を行った。さらに、体積情報を保持するために、modulation も行った。その後、平滑化を経て SPM8 を用いて群間比較を行い、統合失調症で有意に萎縮している部位を特定した。

上記の SPM での結果を得た後、SPM のプラグインである Marsbar を用いて関心

領域のマスク画像を作成し、領域内における値を抽出した。

得られたデータを、SPSS を用いて ROC 解析を施行し、どの程度の正診率で統合失調症と健常者を鑑別できるのかを検討した。さらに、異なるデータセットを用いた際にどのような結果になるかを検討した。

先行研究と同様に上側頭回、前頭葉内側面、帯状回前部などで統合失調症患者は健常者と比較して統計学的有意に容積低下をきたしていた。(FWE<0.05, Extent threshold=300)

ROC 解析結果を行うと、ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) は 0.867 であり、ROI 内値 0.598 を閾値としたときの感度、特異度はそれぞれ感度 80%、特異度 82.2%であった。

この関心領域の普遍性を確かめるために、全く異なるデータセット (東大精神科から提供されたデータ) を用いて同様の検討を行った。対象者は健常者 30 名 (うち男性 21 名、平均年齢 31.3±5.7 歳)、統合失調症患者 30 名 (うち男性 21 名、平均年齢 31.5±4.9 歳) である。同一の手法で灰白質を抽出し、ROI 内容積を用いて ROC 解析を行ったところ、ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) は 0.864 であり、先のデータセットと同じ ROI 内値 0.598 を閾値としたときの感度、特異度は感度 73.3%、特異度 79.3%であった。本データセットでもっともよく識別し得る閾値 0.608 では、感度 83.3%、特異度 72.4%であった。

(8)ERP 研究 (分担：住吉)

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 (20 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 20 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。

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。

上記 AMRS 群のうち、後に 5 名が統合失調症を発症した (発症群)。これら発症群と非発症群 (15 名) の dMMN 振幅を比較したところ、非発症群>発症群の有意差を認めた。また、前者は健常者と、後者は初回エピソード統合失調症と同程度の dMMN 振幅を示した。

以上の結果は、精神病への早期介入に資する精神科医療を促進すると考えられた。

(9)神経心理研究 (分担：橋本)

うつ病患者および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者に対し、CogState 認知機能バッテリーを用いて認知機能を測定した。さらに、うつ病患者における認知機能障害と WHO-QOL26 で測定した QOL および社会適応度評価尺度で測定した社会機能との関係を調べた。

うつ病患者 71 人および健常者 79 人を検査した。うつ病患者における認知機能は、健常者と比較して有意に障害されていた。また認知機能障害と QOL、社会機

能の間の相関関係を認め、これらうつ症状スコアを考慮しても有意だった。しかし罹病期間を考慮すると、認知機能障害と QOL、社会機能の間の相関関係は消失した。

CogState 認知機能バッテリーを用いた評価より、うつ病患者の認知機能は健常者と比較して有意に障害されていることが判った。しかしながら、以前報告した統合失調症患者における認知機能障害と比較すると、軽度であった。

また本研究結果より、うつ病患者の QOL、社会機能には、認知機能障害は直接には影響を与えていないことが判明した。一般に罹病期間と認知機能障害の間には相関関係があることから、一部の先行研究で認められている、QOL、社会機能と認知機能障害の相関関係は、罹病期間の影響による間接的なものであると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（英文論文）

- [1] Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Keneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K. (2011) Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS ONE* 6, e20469.
- [2] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hamazaki, T. and Hashimoto, K. (2011) Potential role of BDNF in omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress after accidental injury: An open-labeled pilot study. *Psychother. Psychosom.* 80: 310-312.
- [3] Hashimoto, K. (2011) The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1558-1568.
- [4] Matsuzawa, D. and Hashimoto, K. (2011) Magnetic resonance spectroscopy study of antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxi. Redox Sig.* 15, 2057-2065.
- [5] Tadokoro, S., Kanahara, N., Kikuchi, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011) Fluvoxamine prevents onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder. *Ann. Gen. Psychiatry* 10, 26.
- [6] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Nakazato, M., Asano, M., Kimura, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011). Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1836-1840.
- [7] Kishimoto, A., Kaneko, M., Gotoh, T. and Hashimoto, K. (2012). Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Biol. Psychiatry* 71, e7-e8.
- [8] Niitsu, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive

- impairments in neuropsychiatric disease. *Curr. Pharm. Des.* 18, 875-883.
- [9] Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2012) Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* in press.
- [10] Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M.: Impact of the genome wide supported NRG1 gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(1):e29780.
- [11] Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.: A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35(8):1877-83.
- [12] 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, New York), 2011, pp.135-148
- [13] Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York (in press)
- [14] Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). *Neuropsychiatric Disorders*. InTech, Rijeka (in press)
- [15] Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T: The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences-II*. Nova Science Publishers, New York (in press)
- [16] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.
- [17] Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.
- [18] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. : LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.
- [19] Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N.: Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012
- [20] Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Neonatal MK-801 treatment suppresses stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats:

- Role of 5-HT_{1A} receptors. *Synapse* (in press)
- [21] Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* (in press)
- [22] Sumiyoshi, C., Kawakubo, Y, Suga, M., Sumiyoshi, T., Kasai, K. Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 69, 252-257, 2011.
- [23] Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N. Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 1187-1193, 2011.
- [24] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122:1533-1540. 2011.
- [25] Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE* 6(10): e24929. doi:10.1371/journal.pone.0024929, 2011
- [26] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS ONE* 6(10): e25944. doi:10.1371/journal.pone.0025944, 2011
- [27] Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T. Parental Age and Assisted Reproductive Technology in Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome in a Japanese Population. *Research in Autism Spectrum Disorders*, in press
- [28] Motomu Suga, Miki Uetsuki, Ryu Takizawa, Tsuyoshi Araki, Kiyoto Kasai. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011 (in press).
- [29] Makoto Arai, Shinsuke Koike, Norihito Osima, Ryu Takizawa, Tsuyoshi Araki, Mitsuhiro Miyashita, Atsushi Nishida, Toshio Miyata, Kiyoto Kasai, Masanori Itokawa. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011 65(6):606-607.
- [30] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res*, 132(1):54-61. 2011a.
- [31] Yukika Nishimura, Ryu Takizawa, Miya Muroi, Kohei Marumo, Masaru Kinou, Kiyoto Kasai. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in

- schizophrenia. *Brain Res.* 2011, 1370: 194-203.
- [32] Norichika Iwashiro, Motomu Suga, Yosuke Takano, Hideyuki Inoue, Tatsunobu Natsubori, Yoshihiro Satomura, Shinsuke Koike, Noriaki Yahata, Mizuho Murakami, Masaki Katsura, Wataru Gono, Hiroki Sasaki, Hidemasa Takao, Osamu Abe, Kiyoto Kasai, Hidenori Yamasue. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res.* Available online 15 March 2012.
- [33] Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., and Soya, H. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiology of Aging*, (2012), in press
- [34] Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language*, (2012), in press
- [35] Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E., Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami. *PLoS ONE*, 7(2), e31014 (2012)
- [36] Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I. Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*, 72(2), 163-71 (2011)
- [37] Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical Neurophysiology*, (2012), in press
- [38] Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhtur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Taga, G. Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing. *Human Brain Mapping*, (2011), in press
- [39] Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T (2012) Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J of Psychiatric Research*, in press.
- [40] Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [41] Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* (in press)
- [42] Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy

and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)

- [43] Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* (in press)
- [44] Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
- [45] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
- [46] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H, Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., and Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 186: 23-27, 2011.
- [47] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [48] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.
- [49] Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
- [50] Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
- [51] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (in press) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci*, in press.
- [52] Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2012) Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. *Hum Brain Mapp*, in press

[DOI: 10.1002/hbm.21354]

[53] Suda M, Narita K, Takei Y, Aoyama Y, Takahashi K, Yuki N, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2011) Changes in grey matter volume with rapid body weight changes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 70:e35-e36 [DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.03.034].

なし

[54] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 132:54-61. [DOI: 10.1016/j.schres.2011.07.014]

[55] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2011) Micropolygyria in an infant born to a patient with severe anorexia nervosa: a case report. *Int J Eat Disord* 45:447-449. [DOI: 10.1002/eat.20927]

[56] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE* 6:e20021. [DOI: 10.1371/journal.pone.0020021]

[57] Narita K, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Majima T, Kameyama M, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2011) Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 35:439-445. [DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.030]

H. 知的財産権の出願・登録状況

II. 分担研究報告