

201224070A

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24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25（2013）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24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25(2013)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 2
西村 幸香	
4. NIRSデータと脳構造の対応の確立-----	3 7
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-----	4 2
根本 清貴	
6. 発達障害患者へのNIRS検査法の適用-----	4 7
川久保 友紀	
7. 精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究-----	5 5
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 0
鈴木 道雄	
9. 気分障害のNIRSを用いた評価に関する研究-----	6 6
野田 隆政	
10. MRIによる脳構造変化の検討-----	7 4
山下 典生	
11. 統合失調症、双極性障害、健常者の脳形態の比較-----	7 8
大溪 俊幸	

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、2013 年 3 月末現在で 21 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）・血中物質濃度から明らかにすることを本研究の目的とした。

(1)頭皮上の数点の位置測定により、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る方法を実用化した。また、先進医療 NIRS データへの皮膚血流の影響を fMRI との同時測定により検討し、50%程度は脳由来であることを示した。

(2)統合失調症について：①臨床病期の進行に伴う NIRS データの振幅減衰には脳部位により 3 パターンを認め、病態進行の指標と考えられた。②発症年齢が若いほど右前頭葉背外側の NIRS 振幅が小さく、発症機構と関連すると考えられた。③初発の統合失調症の 12 か月追跡において、NIRS データから半年～1 年後の予後が予測できた。④SIPS の基準によるハイリスク被検者の 12 か月追跡において、右背外側前頭前野の NIRS 振幅減衰が統合失調症の発症と関連していた。

(3)気分障害について：①大うつ病性障害を横断的に検討し、ハミルトンうつ病評価尺度得点は右前頭～側頭部の NIRS データと負の相関を示した。②先進医療の NIRS 検査の時点で SCID により大うつ病性障害と診断された症例を 1.5 年追跡すると、双極性障害への診断変更例では NIRS 積分値が大きく重心値が遅れていた。

(4)発達障害について：小児の ADHD 患者において、methylphenidate 投与により課題成績の向上に伴い右前頭前野の NIRS 振幅の増大を認め、薬物治療への反応性予測や薬効評価に利用できる可能性が示唆された。

(5)鑑別診断における有用性について：NIRS データが双極性障害類似であった 294 例のうち双極性障害は 37%、大うつ病性障害などが 44%であり、NIRS で双極スペクトラムを捉えられる可能性が示唆された。

以上の結果から、統合失調症・気分障害・ADHD の診断、重症度・病態・薬効の評価、発症・予後・診断変更の予測に、NIRS 検査が有用であることが示唆された。検査の標準化や普及と質の担保に向け、国立精神・神経医療研究センター病院が開催している「光トポグラフィー講習会」と「光トポグラフィー判読セミナー」に協力し、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）
西村 幸香（東京大学医学部附属病院精神神経科 特任助教）
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）
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）
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）
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）
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）
野田 隆政（国立精神・神経医療研究センター病院 医長）
山下 典生（岩手医科大学医歯学総合研究所 助教）
大溪 俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構 准教授）
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。その成果にもとづいて、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。2013 年 3 月末現在で 21 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。

また、これらの成果を書籍『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』としてまとめて刊行し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した。さらに、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

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研究(分担:西村)

①方法

2009年9月～2013年3月末までに、統

合失調症初発(FEP: First-Episode Psychosis)群32名、UHR群47名、うつ症状を呈した患者に対する先進医療NIRS検査については498名の横断的Baseline測定を実施した。

②結果

UHR及びFEPの転帰を検討した結果、全体としては縦断調査エントリー6ヶ月後・12ヶ月後の重症度や機能レベルは回復傾向にあったが、6ヶ月後では7.1%(2/27名)、12ヶ月後では8.0%(2/24名)、24ヶ月後では35.3%(6/17名)のUHRにおいて、精神病エピソードの基準を満たした状態に移行していることを明らかにした。また、UHR37名の経過(0,6,12ヶ月)を予備的に検討した結果、その間に統合失調症を発症した6例では、0ヶ月における右背外側前頭前野のoxyHb変化量が小さい傾向を認めた。

気分障害圏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ていた。初回測定時から1.5年後の転帰調査では、初回に構造化面接法SCIDで大うつ病性障害と診断された27名のうち、4例において双極性障害への診断変更が認められ、この4例では、初回測定のNIRS積分値が前頭～側頭部の広範囲で大きく、NIRS重心値が右背外側前頭前野で遅れる、双極性障害の波形パターンを示していた。

③考察

精神病圏についての検討では、UHRのうち、統合失調症を発症した症例では、調査0ヶ月時の右背外側前頭前野のNIRS信号が小さく、発症予測の指標として有用である可能性が示唆された。

気分障害においては、先進医療でNIRS検査を受けた時点で大うつ病性障害と診断され、その1.5年後までに双極性障害と診断変更された症例においては、初回のNIRS波形の重心値が後盤となる双極性障害に特徴的なパターンを示しており、NIRS波形パターンは、その後の双極性障害への診断変更を予測できる可能性が示唆された。

(2)NIRS 研究 (分担：野田)

①方法

健常者を含む26名の被験者においてCSF中のモノアミン代謝産物であるHVA、MHPG、5-HIAAとNIRSデータとの関連を検討した。

②結果

MHPGとVFT中のoxy-Hb濃度変化は左右側頭部を中心に広範囲で有意な正の相関を示した(CH2, 10, 12, 13, 20, 22-24, 29-35, 39-46, 19, 50, 52で有意に正の相関($0.40 \leq r \leq 0.63$)、FDR補正後にはCH2, 12, 13, 20, 23, 29, 32, 33, 40, 43-46, 49, 52で有意に正の相関($0.48 \leq r \leq 0.63$))。

HVAとはCH1, 9, 19で有意に正の相関($0.41 \leq r \leq 0.52$)をしていたが、FDR補正後の相関に有意差はなかった。5-HIAAとはCH1, 2, 9, 10, 12, 13, 19, 20, 23, 31で有意に正の相関($0.39 \leq r \leq$

0.53)を示したが、FDR補正後の相関に有意差はなかった。

③考察

CSF中の5-HIAAが低いと抗うつ薬の反応性が高いという報告、HVA、MHPG、5-HIAAと自殺リスクは負の相関を示したという報告があり、今後の自殺リスク評価という面でのNIRS研究に期待ができる。

(3)NIRS 研究 (分担：川久保)

①目的と方法

抑制機能を評価する認知課題を用いて、ASDとADHDの差異を明らかにすることを目的として研究を行なった(研究1)。また、MPHを1年間継続的に内服したADHD児の前頭葉機能がどのような変化を遂げるのか明らかにすることにより、MPHが脳機能へ与える影響を検討した(研究2)。

②結果と考察

【研究1】

反応抑制を求める課題において、ADHDに比べASDの方が広範囲に渡って前頭葉機能の低下がみとめられた。さらに、ASD群とADHD群、ADHD症状のあるASD群とADHD群の直接比較において、ADHD症状を持つASD群とADHD群との比較では、ASD群全体との比較に比べて、差異が弱まるものの、左のVLPFCで疾患による差が示された。これらの結果から、NIRSを診断補助検査として用いVLPFCの血流変化を指標とした前頭葉機能の評価を行なうことで、診断が困難で

ある成人の ASD と ADHD を鑑別できる可能性が示唆された。

【研究 2】

小児 ADHD 群では、MPH による治療を行なう以前は、両側の IFC 領域における機能低下が見られるが、1 年間の継続内服後には、IFC の機能に TD 群との差が見られなくなったことから、MPH を内服する事により、TD の脳活動パターンに近づくことが示唆された。本研究においては、1 週間のウォッシュアウト期間を設けて実施したが、今後、ウォッシュアウト期間をより長くした場合の検討を行なうことにより、小児 ADHD に対する薬物療法において、服薬の頻度を低くしていく目安や服薬終了時期を示す補助的指標として、NIRS を用いることが可能になるのではないかと考えられた。

(4)NIRS 研究 (分担：檀)

①方法

同意が得られた、16 人の ADHD 児、右利き、知能指数が 70 以上を満たす 6-13 歳 (8.8 ± 2.2 (mean \pm SD)) の男児 12 名、女児 4 名に対し、プラセボ二重盲検法を用いて、MPH 服用前後における Go/NoGo 課題遂行中の大脳皮質の酸素化 Hb 値の変化を fNIRS 用いて解析した。

②結果

行動解析結果では、対照群と比較し、MPH 服用前 ADHD 群は NoGo 課題正答率に有意な低下を示した。一方、MPH 服用後には有意差を認めなかった ($P > 0.05$)。ADHD 群の MPH 服用前後の比較では、服用後に Go 課題正答率が改善したが、

ADHD 群における MPH 服用前後の変化とプラセボ薬服用前後の変化について比較したところ、有意な差を示す行動解析指標はなかった ($P > 0.05$)。

脳機能解析結果では、対照群に比して、薬剤服用前の ADHD 群の右前頭前野の活性は、抑制課題中に低下し、MPH 内服後に改善した(図 1)。一方で、PLA 内服後には改善しなかった。行動解析で有意差はなかった比較条件である、ADHD 群における MPH 服用前後と PLA 薬服用前後の変化の比較検討では、fNIRS 解析では、右前頭前野 (右中、下前頭回) において有意差を認めた ($P < 0.05$)。

③考察

本検査において、右前頭前野の機能不全が、MPH により回復する過程を、fNIRS によって可視化することに成功した。Go/NoGo 課題における右前頭前野の賦活は、ADHD 児の病態を示す客観的評価マーカーとして、活用しうることが明らかとなった。fNIRS による脳機能検査は、行動解析よりも統計学的に頑健な解析系であり、小児 ADHD における早期診断や治療のための補助的手法として臨床の現場で貢献可能と考えられた。

(5)NIRS 研究 (分担：福田)

①データ解析法の検討

データについてのパラメータを、上記のような数個に留まることなく数多く抽出し、多数のデータについての多変量パラメータに機械学習を施すことで、データの判別率を向上させようとする試みが、最近になって広まってきている。

脳についてのデータの処理に理工系研究者が取り組むことが増えてから顕著になった傾向である。数学的原理からは、パラメータを増やせば判別率が向上するのは当然なので、パラメータを増やすことで実際にどの程度の判別率向上が認められるかが重要である。

理工系研究者との共同研究として群馬大で数年間にわたって試みた結果からは、パラメータを増やし解析法を工夫しても、残念ながら積分値と重心値の2パラメータを用いた判別率からの顕著な改善は得られなかった。このことは、データそのものがそれほど多くの要素を含んでおらず、抽出したパラメータが積分値・重心値と線形結合をしていることを示唆している。

②会話課題による統合失調症の研究

会話課題を用いて、統合失調症（男性20例・女性11例、 35.1 ± 12.4 歳、罹病期間 11.2 ± 8.7 年）を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較すると、会話による脳機能の賦活は背外側前頭前野においては健常者と差を認めず、腹外側前頭前野において賦活が減衰を示すという結果であった。統合失調症における実行機能の低下と、自我機能の過敏に対応する可能性が考えられた。また、発話／聴取相に応じた賦活の変動が明瞭でなく、情報の受信・送信の切替え機能が十分でない可能性が考えられた。この会話によるNIRSデータは、ほとんどのチャンネルにおいて言語流暢性課題におけるNIRSデータとは相関を示さなかった。

統合失調症群において、この会話による賦活は課題における会話の量や質、抗

精神病薬服薬量とは関係せず、PANSSで評価した陰性症状（N得点）と右半球の下前頭部と左半球の上中側頭部において負の相関を認めた。

③先進医療の普及に向けた取り組み

国立精神・神経医療研究センターNCNP病院で開催された「NCNP 光トポグラフィ講習会」（2012.9.8.）および「NCNP 光トポグラフィ判読セミナー」（2012.11.17.）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。

(6)MRI 研究（分担：山下）

①方法

個別 VBM 解析をソフトウェア化するため、ロンドン大学で開発されている脳画像処理パッケージの Statistical Parametric Mapping (SPM) をベースに用いた。本年度はまず VBM の手順に必要な SPM の関数を組み合わせるプログラムを作成した。正常データベースとの比較部分や結果描画部分については独自にプログラムを作成、または既存の関数を改良して作成した。

②結果

VBM 解析用に特化された SPM の外部ツールボックスである VBM toolbox8 (VBM8) を用いた。VBM8 は SPM を用

いた標準的な VBM 手順とは違い、各種フィルタや縮小膨張処理などの形態学的演算、グラフカット法などを用いた高度な脳抽出処理が行われるため精度が高い。また、脳抽出後の灰白質、白質、脳脊髄液への分離（セグメンテーション）には独自のアルゴリズムを使っており、総合的に SPM の標準的な関数を使用したものよりも精度が高い。プログラムも VBM に特化してまとまっているため扱い易い。VBM8 で脳抽出、セグメンテーション、標準脳への形態学的合わせ込み（解剖学的標準化）までを行い、正常データベースとの比較、結果描画及びレポート作成部分は独自にプログラムを作成した。

解析結果は正常範囲からの逸脱度を示す画像として出力されるが、これでは視認性に乏しいため基準画像上に異常部位を投影表示したレポートを生成するプログラムを作成した。異常部位の結果表示には脳表投影図と横断面表示を用いて、視認性を高めた。

以上のように、アルツハイマー病の早期診断支援ツールとしても実績のある VBM 解析を精神疾患向けにソフトウェア化する事に成功した。

(7)MRI 研究（分担：鈴木）

①脳下垂体体積についての検討

Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) により診断された ARMS 患者 22 名（男 11 女 11、平均年齢 19.1 歳）とそれに適合した健常者 22 名（男 11 女 11、平均年齢 19.4 歳）、初回エピソードの統合失調症患者（FES）64 名（男 37 女 27、平均年齢 24.0 歳）とそ

れに適合した健常者 64 名（男 37 女 27、平均年齢 25.1 歳）を対象に MRI を撮像し、脳下垂体体積を手工的に計測した。

ARMS 群、FES 群ともに、それぞれの健常対照群と比較して、脳下垂体体積が有意に増大していた。ARMS 群と FES 群の間には有意差はなかった。ARMS 患者の経過観察により、22 名のうち 5 名に統合失調症が発症したが、発症に至った群と発症していない群の間に有意差はなかった。また、脳下垂体体積と臨床指標（投薬、罹病期間、撮像時の症状など）の間に有意な相関はなかった。

②Voxel-based morphometry 研究

ARMS 患者 14 名（男 10 女 4、平均年齢 18.9 歳）、FES 患者 34 名（男 20 女 14、平均年齢 24.7 歳）、健常者 51 名（男 30 女 21、平均年齢 23.9 歳）を対象に MRI を撮像した。

年齢および頭蓋内容積を共変量として比較すると、FES 群の左前部帯状回の灰白質は、健常対照群より有意に減少していた。ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の比較では、灰白質密度に有意差を認めなかった。左前部帯状回の cluster の peak 座標における灰白質密度値の比較においても、FES 群では健常群より有意に低下していたが、ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の間には有意差はなかった。ARMS 群のうち、現在までに統合失調症の顕在発症が確認されている例が 4 名あり、それらの症例の左前部帯状回の灰白質密度値は減少している傾向がみられた。

(8)MRI 研究（分担：根本）

①方法

分担研究者である岩手医大の山下先生の協力を得て、統合失調症の補助診断プログラムを開発した。具体的には昨年度の研究の結果得られた、統合失調症において特異的に萎縮する部位を関心領域として設定し、個々のMRI画像を入力画像として用いたときに、その関心領域における萎縮度や萎縮している領域を客観的数値として出力できるプログラムである。このプログラムをCADSD: Computer-Aided Diagnosis of Schizophreniaと名付け、CADSDで得られる2つの指標、SeverityとExtentを用いて統計解析を行った。

国立精神神経センター病院(NCNP) (統合失調症 35名、健常者 73名)、東京大学 (統合失調症 30名、健常者 30名)、富山大学 (統合失調症 64名、健常者 64名) の3施設で撮像された個々の3次元T1強調MRI画像に対してこの2つの指標を算出し、t検定および判別分析を行った。

②結果

Severity、Extentともにすべての施設において健常者と統合失調症者の間に有意差を認めた。判別分析では、年齢、性別、Severity、Extentの4因子を用いたが、その結果、異なる3施設において、NCNPでは85.2%、東大では76.7%、富山大では68.8%の精度で統合失調症と健常者を判別することができた。

(9)MRI 研究 (分担：大溪)

①方法

初発統合失調症患者群 (N=52) と健常

者群 (N=40) を対象として、大脳皮質は左右それぞれ32の関心領域の体積や大脳皮質厚を判別関数に用いて解析することにより、初発統合失調症患者と健常者の判別がどの程度可能か検討した。

統合失調症患者群 (N=20)、双極性障害患者群 (N=15)、健常者群 (N=20) を対象として、大脳皮質厚を比較した。

②結果

初発統合失調症患者と健常者の判別率の比較では、検証コホートの判別率は男性で87%、女性で81%であった。

健常者群と比較した際に統合失調症患者群では前・側頭部を中心に広範囲に及ぶ大脳皮質厚の減少が見られ、双極性障害患者群ではより限局されるが、下前頭回や眼窩前頭皮質、島回など、統合失調症患者群と共通した部位で大脳皮質厚の減少を認めた。統合失調症患者群と双極性障害患者群の比較では内側上前頭回で大脳皮質厚の有意差 (統合失調症患者群 < 双極性障害患者群) が見られたが、比較的小さなClusterであった。一方、皮質下の構造では、統合失調症患者群では視床、海馬、扁桃の体積減少など多くの変化が見られ、統合失調症患者群では双極性障害患者群と比較して有意な脳室の拡大が見られたのに対して、海馬の体積減少は統合失調症患者群と双極性障害患者群の両方で見られた。

(10)ERP 研究 (分担：住吉)

①研究方法

発症から2年以内の患者20名 (early schizophrenia, ES群)、および年齢と性を

マッチさせた健常被験者 20 名（健常群）を対象とし、dMMN の測定および LORETA 法を用いた発生源電流密度の脳画像化、神経心理学的検査（BACS-J）を行った。

②研究結果

Fz 誘導における dMMN 振幅は、健常群に比べ ES 群で有意に小さかった。dMMN 電流密度は、側頭葉内側部（海馬傍回、海馬など）や前頭葉（前部帯状回など）において、ES 群<健常群の有意差を示した。ES 群において、前頭葉の dMMN 電流密度と BACS-J で測定されるワーキングメモリの成績は有意な正の相関を示したことから、

dMMN 電流密度の前頭葉における低下が、統合失調症のワーキングメモリ障害に関与することが、今回初めて示唆された。

(11)血中物質研究（分担：橋本）

①方法

うつ病患者 69 人および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者 78 人に対し、血清中の proBDNF, mature BDNF, MMP-9 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した。またその一部に、CogState 認知機能バッテリーを用いて認知機能を測定し、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。

②結果と考察

うつ病患者の血清中 mature BDNF 濃度

は、健常者の値と比較して有意に低かった。一方、血清中の proBDNF および MMP-9 濃度は両群で差が無かった。また、Mature BDNF および proBDNF 濃度と臨床症状との間には有意な相関は認められなかった。しかしながら、うつ病患者における MMP-9 濃度は、うつ症状の重症度、QOL スコア、社会機能との間に有意な相関関係を認めた。

これまでに報告された血中 BDNF 濃度の低下は、mature BDNF の低下に起因していると思われる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（英文原著論文に限定）

- [1] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 143(1): 116-124. (2013.01)
- [2] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress. *Cerebral Cortex.* (in press)
- [3] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K,

- Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*. (in press)
- [4] 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*; 46: 905-912, 2012.
- [5] Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 37(2):270-5, 2012.
- [6] Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H. Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS ONE* 7(6): e39561. doi:10.1371/journal.pone.0039561, 2012.
- [7] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e178; doi:10.1038/tp.2012.108.
- [8] Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/acps.12034.
- [9] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- [10] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage*, in press
- [11] Okamoto M, *Dan I. Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013; 24(3) 247-55
- [12] Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, Dan I, Kawamoto K. Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012; 12: 104
- [13] Monden Y, Dan H, Nagashima M, *Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y.

- Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2012; 1(1) 131-40
- [14] Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage*. 2012; 62(3): 1999-2006
- [15] 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* 33:2211-23 [DOI: 10.1002/hbm.21354]
- [16] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) 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* 66:276-284 [doi: 10.1111/ j.1440-1819.2012.02349.x]
- [17] Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K (2012) Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry. *Magn Reson Med Sci*, 11(1): 27-34.
- [18] Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K. (2012) Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean J Radiol*, 13(4):391-402.
- [19] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. (2012) Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(6):1109-14.
- [20] Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- [21] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirokawa T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* (in press)
- [22] Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [23] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of

- psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* (in press)
- [24] 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)
- [25] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- [26] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [27] 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* 202: 233-238, 2012
- [28] 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* 38: 552-560, 2012
- [29] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- [30] 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* 202: 84-87, 2012
- [31] Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- [32] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Front Psychiatry*. 2013;4:16. doi: 10.3389/fpsy.2013.00016.
- [33] Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H. Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural

- brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Dec;66(7):611-7. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02397.x.
- [34] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jun;33(6):1109-14. doi:10.3174/ajnr.A2935.
- [35] 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. doi: 10.1371/journal.pone.0029780.
- [36] 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(1):54-61.[DOI:10.1016/j.schres.2011.07.014]
- [37] [2] Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res*. 132(2-3):183-9 [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.006]
- [38] [3] Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M. (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One*. 6(6): e21047. [DOI:10.1371/journal.pone.0021047]
- [39] Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT1A agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- [40] 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. *J Psychiatr Res* 46:622-9, 2012
- [41] Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 26:1283-1284, 2012
- [42] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013
- [43] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin1A receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Curr Med Chem* 20:357-62, 2013
- [44] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early

- psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 33:263-6, 2013
- [45] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013
- [46] Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 67:182-8, 2013
- [47] Sumiyoshi C., Sumiyoshi T. Functional outcome in patients with schizophrenia: the concept and the measurement. *Activit Nervos Super* (in press)
- [48] 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, 2012, pp 291-319
- [49] Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). *Schizophrenia in the 21st Century*. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
- [50] Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
- [51] 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 Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
- [52] Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- [53] Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012
- [54] Boutros N, Sumiyoshi T, Javanbakht A et al (Eds). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2012). Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 8, 140-150.
- [58] Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., Niitsu, T., and Iyo, M. (2012). Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in Eating Disorders (ED). *IUBMB Life* 64, 355-361.
- [59] Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in

- healthy subjects. *Open Clin. Chem. J.* 5, 7-12.
- [60] Ishima, T., and Hashimoto, K. (2012). Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP3 receptor. *PLoS One* 7, e37989.
- [61] Hashimoto, K. (2012). A BDNF Val66Met polymorphism and ketamine-induced rapid antidepressant action. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 59-60.
- [62] Wang, W., Fu, W., Wu, J., Ma, X.C., Sun, X.L., Huang, Y., Hashimoto, K., and Gao, G.G. (2012). Prevalence of PTSD and depression among the junior middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China. *PLoS ONE* 7, e41665.
- [63] Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
- [64] Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
- [65] Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
- [66] Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
- [67] Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
- [68] Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
- [69] Hashimoto, K. (2013). Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [70] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
- [71] Kishimoto, A., Yatomi, K., Yokoyama, Y., Nakatsu, N., Fujita, K., and Hashimoto, K. (2013). Ifenprodil for emotional incontinence in patients with vascular dementia: two case reports. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33, 143-145.
- [72] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Matsumura, K., Noguchi,

- H., Hashimoto, K., and Hamazaki, T. (2013). Tachikawa Project for Prevention of Posttraumatic Stress Disorder with Polyunsaturated Fatty Acid (TPOP): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 13, 8.
- [73] Kanahara, N., Sekine, Y., Haraguchi, T., Uchida, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2013). Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 143, 246-252.
- [74] Albayrak, Y., and Hashimoto, K. (2013). Beneficial effects of sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia in patient with post-psychotic depression: report of five cases. *Primary Care Companion for CNS Disorders* in press.
- [75] Horio, M., Mori, H., and Hashimoto, K. (2013). Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain? *Biol. Psychiatry* in press.
- [76] Iyo, M., Tadokoro, S., Kanahara, N., Niitsu, T., Watanabe, H., and Hashimoto, K. (2013). Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* In press.
- [77] Kishimoto, A., and Hashimoto, K. (2013). Reply to: Acute stress symptoms do not worsen in PTSD and abuse with a single subanesthetic dose of ketamine. *Biol. Psychiatry* in press.
- [78] Hashimoto, K. (2013). Potential role of sigma-1 receptor chaperone in the beneficial effects of donepezil for dementia with Lewy bodies. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.
- [79] Sasaki, T., Hashimoto, K., Okawada, K., Tone, J., Machizawa, A., Tano, A., Nakazato, M., and Iyo, M. (2013). Ifenprodil for the treatment of flashbacks in adolescent female posttraumatic stress disorder patients with a history of abuse. *Psychother. Psychosom.* In press.
- [80] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013). Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* In press.
- [81] Hashimoto, K., Sasaki, T., and Kshimoto, A. (2013). Old drug ifenprodil, new hope for PTSD with a history of childhood abuse. *Psychopharmacology* in press.
- [82] Matsuoka, Y., Nishi, D., Noguchi, H., Kim, Y., and Hashimoto, K. (2013). Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* in press.
- [83] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Therapeutic implications for NMDA receptors in mood disorders. *Expert Rev. Neurother.* In press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「疾患判定支援システム（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田中尚樹，三國雅彦，福田正人，第 4518281 号，2010.5.28.）が、中国（第 ZL200680020678.9 号，2012.10.31.）およびアメリカ（第 US8386192B 号，2013.2.26.）で成立した。