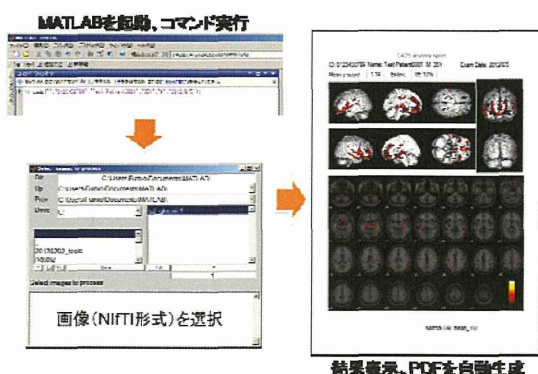


描画及びレポート作成部分は独自にプログラムを作成した。

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。



解析手順とレポート化

#### D. 考察

個別脳容積解析を多施設で行えるようにすることは、NIRS 所見の背景にある脳構造変化を捉える上で非常に重要であり、病態の理解には必須であると考えられる。本研究では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。

対象疾患としてまず統合失調症をターゲットとし、現在側頭葉や前頭葉の専用の関心領域の作成と解析結果の検証作業を進めている。関心領域作成用のデータセットと検証用のデータセットに分け、本手法での健常者と統合失調症患者の識

別力を検証している所である。検証結果の詳細については分担研究者である筑波大学根本清貴先生の報告を参照されたい。

次年度以降は解析手順の最適化を行い、研究者向けのソフトウェアとしてのパッケージ化を進める予定である。

#### E. 結論

NIRS 所見の背景にある脳形態変化を描出する事を目的として、精神疾患を対象とした自動個別脳容積解析ソフトウェアを作成した。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【英文雑誌】

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.

【邦文雑誌】

なし

2. 学会発表

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 統合失調症、双極性障害、健常者の脳形態の比較

分担研究者 大溪俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構・准教授）

研究要旨

精神疾患の診断補助としての MRI 検査の有用性を検討する目的で初発統合失調症患者と健常者の比較、鑑別診断補助としての有用性を検討する目的で統合失調症患者群、双極性障害患者群、健常者群の脳構造の比較をそれぞれ行った。初発統合失調症患者と健常者は関心領域の体積と大脳皮質厚を用いることにより判別率が男性で 87%、女性で 81%であった。一方、統合失調症患者群と双極性障害患者群をそれぞれ健常者群と比較すると、大脳皮質厚と皮質下関心領域の体積において両疾患でいくつかの共通した変化が見られたが、その一方で、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると、統合失調症患者群で脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少などが見られた。これまでの結果から、MRI 画像の解析によって得られる関心領域の体積や大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用でききる可能性が示唆された。その一方で、統合失調症と双極性障害の鑑別診断補助としては、統合失調症患者群で双極性障害患者群より強い脳構造の変化を認めたものの、いくつかの脳領域において統合失調症患者群と双極性障害患者群で共通の脳構造の変化が見られたことから、今後は疾患特異的な変化に注目した研究と両疾患を直接比較した研究による知見が蓄積されることが期待される。

A. 研究目的

精神疾患の診断と治療はほとんどの場合が臨床症状にもとづいて行われており、NIRS が先進医療として承認されてからは診断補助として NIRS が用いられるようになってはいるものの、CT、MRI、SPECT などの脳画像検査は依然として脳器質性精神疾患を除外することを目的として実施されることが多い。

近年の脳画像研究の成果として、統合

失調症や感情障害などの精神疾患において脳構造や脳機能の変化が少なからず報告されている。これらの成果は、脳画像検査法やデータ解析法の発展や進歩によって、これまではとらえることができなかった精神疾患における微細な所見を検討することができるようになったことが大きく影響していると考えられる。

しかしながらこのような脳画像研究分野の発展や成果が見られる一方で、脳画像研究で得られる所見は群間比較におけ

る有意差として認められるものであるため、健常群や他の精神疾患群との重なりが多い。そのため、臨床場面では個々の症例で画像研究で報告されているような所見が確認できても、そのままでは診断や治療に応用することはできないというのが現状である。

脳画像検査の診療における有用性としては、①診断が確定していない時点での補助検査としての利用、②精神疾患の診断が確定したうえで病態の進行（臨床病期）を検討するための目安としての利用、③治療効果や回復を判定する指標としての利用、④それらのことを通じて当事者や家族が病気や障害を受け止めたうえで主体性と能動感をもって医療や福祉に臨むことを推進するための利用、などが考えられる。本研究はこれらのうち①に寄与する知見を得ることを目的としている。

初発統合失調症患者と健常者の脳構造の差異による判別は統合失調症の早期発見と早期治療に有効であり、臨床的意義は大きいと言える。そこで我々は統合失調症の有無の判別に有用な指標を検討する目的で、昨年度から初発統合失調症患者と健常者を対象として関心領域の体積と大脳皮質厚に注目したときに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てきた。

次に、疾患特異的な脳構造の変化は精神疾患の鑑別診断補助に応用できる可能性が考えられる。これまでに統合失調症患者群や双極性障害患者群の関心領域の体積や大脳皮質厚を健常者群と比較した報告は多くなされているが、統合失調症患者群と双極性障害患者群を直接比較した研究は比較的少ない。非特異的所見、

あるいは疾患特異的な所見の同定については議論があるが、先行研究の所見では、統合失調症患者群では前頭、側頭を中心とした広範な大脳皮質厚の減少が見られ、双極性障害患者群でも前頭を中心に大脳皮質厚の減少が見られることが報告されている。双極性障害患者群で見られる大脳皮質厚の減少が統合失調症患者群とほぼ部位が重なっていたことから、これまでの先行研究からはまだ統合失調症と双極性障害の脳形態の相違についての明確な結論は得られていない。そこで本年度は疾患特異的な脳構造の変化を調べるだけでなく、統合失調症の脳構造と双極性障害の脳構造を直接比較することにより、脳構造の変化が両疾患の鑑別診断補助の指標となり得るかどうか検討することを目的とした。

## B. 研究方法,

東京都立松沢病院に入院または通院中の統合失調症患者、双極性障害患者、および健常者を対象として Philips1.5T スキャナーで1mm厚のT1-3D撮像を行った。得られたMRI画像は、Linux workstation上でFreesurfer (version4.5)を用いて自動処理(Recon-all)した。Topological Errorは用手的に修正を行った。

### (研究1)

対象は初発統合失調症患者群(N=52)と健常者群(N=40)。Freesurferにより大脳皮質は左右それぞれ32の関心領域に自動分画され、それぞれの体積や大脳皮質厚が算出される。こうして得られた関心領域の体積および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。症例は2群にわけ、1群は訓練コホート（判別関数を作成）、もう1群は検証コホート（訓練コホートの関数を適用）とした。

#### （研究2）

対象は統合失調症患者群（N=20）、双極性障害患者群（N=15）、健常者群（N=20）。大脳皮質厚の比較では、Freesurferの一般線形モデルを用いた。性、年齢をNuisance Factorとして調整し、統合失調症患者群対健常者群、双極性障害患者群対健常者群、統合失調症患者群対双極性障害患者群の比較を行った。多重比較の補正はMonte-Carlo Simulationを用いた（Threshold：P<0.05）。また、皮質下における関心領域の比較では性、年齢、頭蓋内容積（ICV）を共変量とした共分散分析で比較を行った。

本研究は東京都立松沢病院の研究倫理審査会において承認を得て行っており、実施にあたってはあらかじめ書面による同意を得た者のみを対象者としている。

### C. 研究結果

#### （研究1）

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。

#### （研究2）

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。

### D. 考察

#### （研究1）

関心領域の体積と大脳皮質厚の組み合わせで初発統合失調症患者と健常者を比較的高い割合で判別することができたことから、MRI画像の自動解析によって得られるデータが統合失調症の早期診断に役立つ客観的な生物学的指標となり得ることが示唆された。

#### （研究2）

本研究で統合失調症患者群と双極性障害患者群で共通した脳構造の変化（下前頭回や眼窩前頭皮質、島回における大脳皮質厚の減少と海馬体積の減少）が見られた点は、統合失調症と双極性障害が共通したgenetic rootsを有すると報告している近年の研究と矛盾しない。その一方で、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると脳室の拡大や内側

上前頭回における大脳皮質厚の減少などが見られ、脳構造の変化が統合失調症患者群の方が双極性障害患者群よりも大きかったことから、両疾患の鑑別に脳画像解析で得られる関心領域の体積や大脳皮質厚などのデータが応用できる可能性も示唆された。しかしながら、今後臨床で両疾患の鑑別診断に脳画像検査を応用するためにはさらに疾患特異的な所見や両疾患を直接比較したデータを蓄積する必要があると言える。

#### E. 結論

本研究でこれまでに得られた結果から、関心領域の体積と大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用できる可能性が示唆された。一方、統合失調症と双極性障害の鑑別診断補助としては、統合失調症で特異的な脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少が見られ統合失調症の方が双極性障害よりもより強い脳構造の変化が見られたものの、いくつかの共通した所見も見られたため、今後は疾患特異的な変化に注目した研究や両疾患を直接比較した研究による知見が蓄積されることが期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：

#### 1. 論文発表

##### 【英文雑誌】

[1] 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]

[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]

[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]

##### 【邦文雑誌】

[4] 福田正人, 吉田寿美子, 杉村有司, 小川勝, 大溪俊幸, 樋口智江, 内山智恵, 安井臣子 (2012) 光トポグラフィー検査 (NIRS) による脳機能測定. *検査と技術* 40:182-188.

[5] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋務 (2012) 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性 (特集 当事者に届く生物学的精神医学研

究：バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発)精神神経学雑誌 114(7), 807-811 .

2. 学会発表： なし

H. 知的財産権の出願・登録状況： なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名   | 論文タイトル名  | 書籍全体の編集者名       | 書籍名   | 出版社名                     | 出版地      | 出版年  | ページ                              |
|--|--|-----------------|---|--------------------------|----------|------|----------------------------------|
| 福田正人   | 精神科の専門家をめざす  |                 | 『精神科の専門家をめざす』   | 星和書店                     | 東京       | 2012 | 301                              |
| ソーニクロフト, タンセラ [監訳: 岡崎祐士, 笠井清登, 福田正人, 近藤伸介]   | 精神保健サービス実践ガイド,   |                 | 『精神保健サービス実践ガイド』,  | 日本評論社                    | 東京       | 2012 | 249                              |
| 福田正人   | 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復   | 宇田川健・寺尾直尚・高橋清久編 | 『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』   | 精神・神経科学振興財団              | 東京       | 2012 | 44-65, 111-116, 127-128, 138-141 |
| 福田正人   | 診察・診断・検査   | 加藤進昌・神庭重信編      | 『TEXT精神医学』  | 南山堂                      | 東京       | 2012 | 35-62                            |
| Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Valdes K., Sumiyoshi T.                                    | Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition.               | Sumiyoshi T.    | Schizophrenia Research: Recent Advances                                   | Nova Science Publishers, | New York | 2012 | 291-319                          |
| Sumiyoshi T., Uehara T.  | Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. | Burne T.H. J.   | Schizophrenia in the 21 <sup>st</sup> Century.                            | InTech, Rijeka,          |          | 2012 | 127-140                          |
| Sumiyoshi T., Matsuo T., Kurachi M   | Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia.                   | Sumiyoshi T.    | Neuroendocrinology and Behavior.  | InTech, Rijeka           |          | 2012 | 83-94                            |
| Kaneda Y, Uekawa 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)                                  | Boutros N       | Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II. | Nova Science Publishers, | New York | 2012 | 75-84                            |

| 著者氏名                                      | 論文タイトル名  | 書籍全体の編集者名             | 書籍名                              | 出版社名    | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|---|--|-----------------------|----------------------------------|---------|-----|------|---------|
| 住吉太幹                                      | 合失調症の早期介入・発症予防における薬物療法.  | 野村総一郎<br>他 編          | 「向精神薬—最新の動向」                     | 医歯薬出版社  | 東京  | 2012 | 57-62   |
| 住吉太幹、樋口悠子                                 | 新規抗精神病薬の薬理、臨床応用：ペロスピロン   | 中村 純                  | 「《精神科臨床エキスパートシリーズ》『抗精神病薬完全マスター』」 | 医学書院    | 東京  | 2012 | 143-156 |
| 住吉太幹                                      | 統合失調症の試験デザイン設定   | 技術情報協会                | 「臨床試験計画とデザインの設定」                 | 技術情報協会  | 東京  | 2012 | 318-325 |
| 西村幸香                                      | 第5章 脳機能画像 (NIRS) . 1) 原理・検査法・得られるデータ. 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス—診断と治療へのアプローチ. |                       |                                  | 中山書店    | 東京  |      | 印刷中     |
| 西村幸香                                      | 第9章 保険診療と先進医療のルール. 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス—診断と治療へのアプローチ                     |                       |                                  | 中山書店    | 東京  |      | 印刷中     |
| 根本清貴                                      | 脳画像解析ソフトの利用法.  | 三國雅彦,<br>福田正人,<br>功刀浩 | 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』            | 新興医学出版社 | 東京  | 2012 | 150-160 |
| 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生 | MRIを用いた多施設共同研究へ向けた技術開発   | 三國雅彦,<br>福田正人,<br>功刀浩 | 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』            | 新興医学出版社 | 東京  | 2012 | 126-136 |

| 著者氏名                          | 論文タイトル名                      | 書籍全体の編集者名      | 書籍名                    | 出版社名     | 出版地 | 出版年  | ページ       |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|------------------------|----------|-----|------|-----------|
| 川久保友紀                         | 終末期医療.                       | 日本特殊教育学会       | 「障害の百科事典」              | 丸善出版     | 東京  | 2013 | 704-708   |
| 蔦森絵美, 川久保友紀                   | 倫理.                          | 日本特殊教育学会       | 「障害の百科事典」              | 丸善出版     | 東京  | 2013 | 1679-1685 |
| 浅見綾, 川久保友紀                    | 医学的無益性                       | 日本特殊教育学会       | 「障害の百科事典」              | 丸善出版     | 東京  | 2013 | 69-72     |
| 濱田純子, 川久保友紀                   | 断種/不妊手術                      | 日本特殊教育学会       | 「障害の百科事典」              | 丸善出版     | 東京  | 2013 | 1236-1237 |
| 川久保友紀                         | 自閉症のアセスメント(2) ADO, S, ADI-R他 | 前川久男、梅永雄二、中山健  | 「発達障害の理解と支援のためのアセスメント」 | 日本文化科学社  | 東京  | 2013 | 141-162   |
| 川崎康弘, 鈴木道雄                    | MRI画像における形態異常の簡便な評価法         | 三國雅彦・福田正人・功刀 浩 | 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」  | 新興医学出版社  | 東京  | 2012 | 18-25     |
| 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計 | 構造MRI画像を用いた統合失調症の診断法         | 三國雅彦・福田正人・功刀 浩 | 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」  | 新興医学出版社  | 東京  | 2012 | 7-17      |
| 野田隆政, 安藤久美子, 清水悠              | 精神症状への対応                     | 山村隆            | 多発性硬化症(MS)診療のすべて,      | 診断と治療社   | 東京  | 2012 | 905-912   |
| 野田隆政, 松田太郎, 蟹江絢子, 安藤久美子       | 頭蓋内疾患によるせん妄                  | 八田耕太郎, 岸泰宏     | ICUで出会うせん妄の診かた,        | 中外医学社    | 東京  | 2012 | 20-32     |
| 野田隆政                          | 精神症状                         | 村田美穂           | やさしいパーキンソン病の自己管理       | 医薬ジャーナル社 | 大阪  | 2012 | 31-36     |

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名   | 巻号 | ページ  | 出版年      |
|---|--|--|----|--|----------|
| Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (  | Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. | <i>Hum Brain Mapp</i>                        | 33 | 2211-23<br>[DOI: 10.1002/hbm.21354 ]               | 2012     |
| Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M  | Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects.  | <i>Psychiat Clin Neurosci</i>                | 66 | 276-284<br>[doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x] | 2012     |
| 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.  | <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> |    |  | in press |
| 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.   | <i>NeuroImage: Clinical</i>                  |    |  | in press |
| 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.   | <i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>      |    |  | in press |
| 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  | <i>PLoS ONE</i>                              |    |  | in press |
| 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.   | <i>Schizophrenia Bulletin</i>                |    |  | in press |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名  | 巻号  | ページ     | 出版年  |
|---|--|---|-----|---------|------|
| 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. | <i>Frontiers in Psychiatry</i>  | 4   | 16      | 2013 |
| 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.  | <i>Progress in Neuro-Psychopharmacology &amp; Biological Psychiatry</i> | 40  | 137-172 | 2013 |
| 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.           | <i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>                                 | 202 | 233-238 | 2012 |
| 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.                 | <i>Schizophrenia Bulletin</i>   | 38  | 552-560 | 2012 |
| 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.                             | <i>PLoS ONE</i>   | 7   | e46970  | 2012 |
| 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.   | <i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>                                 | 202 | 84-87   | 2012 |
| 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.                       | <i>PLoS ONE</i>   | 7   | e36836  | 2012 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                            | 巻号 | ページ       | 出版年      |
|---|--|---------------------------------|----|-----------|----------|
| 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-HT <sub>1A</sub> agonism. | <i>Synapse</i>                  | 66 | 408-417   | 2012     |
| 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            | <i>J Psychiatr Res</i>          | 46 | 622-629   | 2012     |
| Sumiyoshi T.  | Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs.   | <i>J Psychopharmacol</i>        | 26 | 1283-1284 | 2012     |
| Sumiyoshi T., Higuchi Y.:   | Facilitative effect of serotonin <sub>1A</sub> receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia.  | <i>Curr Med Chem</i>            | 20 | 357-362   | 2013     |
| Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.:   | Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis.   | <i>J Clin Psychopharmacol</i>   | 33 | 263-266   | 2013     |
| Miyaniishi 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.   | <i>PLoS One</i>                 | 8  | e61152    | 2013     |
| 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.   | <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> | 67 | 182-188   | 2013     |
| Sumiyoshi C., Sumiyoshi T.  | Functional outcome in patients with schizophrenia: the concept and the measurement.  | <i>Activit Nervos Super</i>     |    |           | in press |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名  | 巻号     | ページ     | 出版年      |
|---|---|---|--------|---------|----------|
| Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, <u>Nishimura Y</u> , 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. | <i>Schizophr Res.</i>                               | 143(1) | 116-124 | 2013     |
| Takizawa R, <u>Nishimura Y</u> , Yamasue H, Kasai K.  | Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress.  | <i>Cerebral Cortex</i>                              |        |         | in press |
| Sakakibara E, Takizawa R, <u>Nishimura Y</u> , 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.   | <i>NeuroImage.</i>                                  |        |         | in press |
| Okamoto M, * <u>Dan I.</u>  | Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives.  | <i>Seminars in Cell and Developmental Biology,</i>  | 24(3)  | 247-255 | 2013     |
| Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, <u>Dan I</u> , Kawamoto K  | Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population.  | <i>BMC Medical Informatics and Decision Making.</i> | 12     | 104     | 2012     |
| Monden Y, Dan H, Nagashima M, * <u>Dan I</u> , 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.  | <i>NeuroImage: Clinical.</i>                        | 1(1)   | 131-140 | 2012     |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名  | 巻号    | ページ       | 出版年  |
|--|--|---|-------|-----------|------|
| Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, <u>Dan I</u> , Boas D A.   | Validating atlas-guided DTI: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies.  | <i>NeuroImage.</i>                                | 62(3) | 1999-2006 | 2012 |
| 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.   | <i>Psychiatry Clin Neurosci.</i>                  | 66(7) | 611-617   | 2012 |
| 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. | <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i>                     | 33(6) | 1109-1114 | 2012 |
| 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.   | <i>PLoS One.</i>                                  | 7(1)  | e29780    | 2012 |
| 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.   | <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.</i> | 37(2) | 270-275   | 2012 |
| Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gonoji 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.   | <i>PLoS ONE</i>                                   | 7(6)  | e39561    | 2012 |



| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名   | 巻号 | ページ                      | 出版年      |
|---|--|--|----|--------------------------|----------|
| Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gono 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.   | <i>Translational Psychiatry</i>                    | 2  | E178                     | 2012     |
| Kamio Y, Inada N, Moriaki 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.   | <i>Acta Psychiatrica Scand.</i>                    |    | doi: 10.1111/acps.12034. | 2012     |
| Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H.   | Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information.  | <i>Social Cognitive and Affective Neuroscience</i> |    |                          | in press |
| 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. | <i>NeuroImage</i>                                  |    |                          | in press |
| Niitsu, T., Iyo, M., and Hashimoto, K.  | Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairments in neuropsychiatric disease.  | <i>Curr. Pharm. Des.</i>                           | 18 | 875-883                  | 2012     |
| Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K.  | Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia.  | <i>Curr. Psychiatry Reviews</i>                    | 8  | 140-150                  | 2012     |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名   | 巻号    | ページ     | 出版年      |
|--|--|--|-------|---------|----------|
| Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M., and Hashimoto, K.  | Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects.   | <i>Open Clin. Chem. J.</i>                   | 5     | 7-12    | 2012     |
| 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. | Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder.              | <i>PLoS One</i>                              | 7     | e42676  | 2012     |
| Hashimoto, K.  | Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression.                                    | <i>Prog. Neurobiol.</i>                      | 100   | 15-29   | 2012     |
| Hashimoto, K.  | Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin.                                    | <i>Expert Rev. Neurother.</i>                | 13    | 5-7     | 2012     |
| Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A.  | Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders.  | <i>Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.</i> |       |         | in press |
| Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T  | Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. | <i>J of Psychiatric Research</i>             | 46    | 905-912 | 2012     |
| Goto M, Abe O, Miyata T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosawa T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K.                               | Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method  | <i>Korean J Radiol,</i>                      | 13(4) | 391-402 | 2012     |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                        | 巻号    | ページ       | 出版年  |
|--|--|-----------------------------|-------|-----------|------|
| 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 | Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry.   | <i>Magn Reson Med Sci</i> , | 11(1) | 27-34     | 2012 |
| 福田正人   | 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理.  | 精神経誌                        | 115   | 187-193   | 2013 |
| 福田正人, 村井俊哉, 笠井清登, 池淵恵美   | 統合失調症の認知障害論.   | <i>Progress in Medicine</i> | 32    | 2369-2375 | 2012 |
| 福田正人, 三國雅彦   | 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」  | 精神経誌                        | 114   | 801-806   | 2012 |
| 福田正人, 三國雅彦   | 心理現象・精神疾患へのNIRSの応用.  | 電子情報通信学会誌                   | 95    | 372-376   | 2012 |
| 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人  | ヒト前頭前野の発達と進化   | 日本生物学的精神医学学会誌               | 23    | 41-46     | 2012 |
| 小池進介・滝沢龍・西村幸香・高野洋輔・岩白訓周・里村嘉弘・管心・荒木剛・笠井清登.  | 発症リスクの高い状態患者における不適正な血液動態学的反応(Inappropriate hemodynamic response in the individuals with at-risk mental state). | 日本生物学的精神医学学会誌               | 23(1) | 61-69     | 2012 |
| 西村幸香.  | 精神科領域におけるNIRSの臨床応用.  | 認知神経科学                      | 14(3) | 183-189   | 2012 |
| 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登.  | うつ病の診断補助ツールとしてのNIRS. 特集:『うつ病を「客観的に」診断するとは?—どこからが病気か—』  | 精神科                         | 22(3) | 250-258   | 2013 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                                | 巻号    | ページ       | 出版年  |
|---|--|-------------------------------------|-------|-----------|------|
| 西村幸香  | 20. 脳画像診断／近赤外線スペクトロスコピー(脳画像検査の実用化). 特集：精神保健・医療・福祉の今がわかるキーワード126. | 精神科臨床サービ<br>ス                       | 13(2) | 186-187   | 2013 |
| 大溪俊幸・西村幸香・樋口智江・安井巨子・内山智恵・高橋克昌・高柳陽一郎・中北真由美・岡田直大・湯本洋介・杉田侑奈・福田正人 | 光トポグラフィー検査による精神疾患の鑑別診断補助.  | 臨床病理レビュー                            |       |           | 印刷中  |
| 高橋 卓巳, 根本 清貴, 川西 洋一, 水上 勝義, 朝田 隆                              | 両側高頻度反復経頭蓋磁気刺激により臨床症状が改善するとともに脳血流SPECTでの血流改善を認めた大うつ病性障害の1例.      | 精神科治療学                              | 27    | 1059-1064 | 2012 |
| 根本 清貴   | 精神科領域の用語解説VBM.   | 分子精神医学                              | 12    | 210-211   | 2012 |
| 川久保友紀   | 発達障害の脳科学.  | Journal of Clinical Rehabilitation. | 22(1) | 74-77     | 2013 |
| 黒田美保, 川久保友紀, 桑原齊, 金生由紀子, 神尾陽子.                                | 発達障害再考：診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた閾下症例.   | 精神神経医学.                             |       |           | 印刷中  |
| 川崎康弘, 鈴木道雄  | 統合失調症を脳画像で診断するためのVBM.  | 本磁気共鳴医学会雑誌                          | 32    | 41-47     | 2012 |
| 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄  | アットリスク精神状態のMRI研究.  | 臨床精神医学                              | 41    | 1421-1426 | 2012 |
| 野田隆政, 中込和幸.   | シンポジウム 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー.                                   | 認知神経科学                              | 14    | 35-41     | 2012 |