

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〕 精神疾患の早期診断に有用な NIRS 検査法の標準化と普及

分担研究者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・教授）

研究要旨

2009年4月より「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、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS)の臨床場面でのさらなる実用化を図るため、多施設共同研究を行った。全国7施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者673名と健常者1007名を対象として、1施設のデータをもとに定めた基準にもとづいて他の6施設のデータを検討したところ、双極性障害・統合失調症の85.5%、うつ病の74.6%のデータを正しく分類できた (Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507)。こうした結果をもとに、この検査は「D236-2 光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014年4月より保険収載された。こうした実用化は、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

A. 研究目的

NIRS 検査は 2002 年 4 月より保険収載されており（検査項目：D236-2 光トポグラフィー 670 点）、「言語野関連病変（側頭葉腫瘍等）又は正中病変における脳外科手術に当たり言語優位半球を同定する必要がある場合」「難治性てんかんの外科的手術に当たりてんかん焦点計測を目

的に行われた場合」が適用となっている。

精神疾患については、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、精神医療分野で初めて厚生労働省から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。

### (1)先進医療の適応

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。13000円程度で実施している医療機関が多い。

### (2)先進医療の施設基準

先進医療を実施するためには、施設基準を満たしていることについて地方厚生局での承認が必要であり、その概要は以下のとおりである。

(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。

このように先進医療として認められ25施設で実施されてきた精神疾患のNIRSについて、さらに実用化を図ることを、

本研究の目的とした。

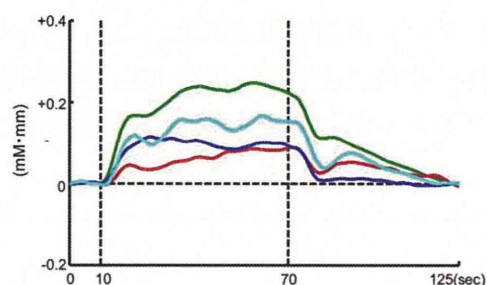
## B. 研究方法と C. 研究結果

### (1) 多施設共同研究の実施と論文発表

先進医療と同じ検査法を用いた多施設共同研究を行い、その結果を論文として発表した (Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507)。

#### ①多施設論文の概要

多施設論文の結果は、全国7施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者673名と健常者1007名を対象として、1施設のデータをもとに定めた基準にもとづいて他の6施設のデータを検討したところ、双極性障害・統合失調症の85.5%、うつ病の74.6%のデータを正しく分類できた、というものである。



この結果については、いくつか前提がある。第一は、対象となった患者についての前提で、DSM-IV-Rにもとづく診断が確実なことを条件としたため、綿密な診察を行っても診断が難しい患者は含まれていなかった。また、一定の年齢の範囲である程度のうつ状態にある方を対象としたので、高齢者やごく軽症の患者は除

外した。さらに測定がうまくできなかったデータも除外した。その結果、最終的な結果は185名（双極性障害45名、うつ病74名、統合失調症66名）の方について得られたものであった。

第二は、診断の仕方についての前提で、うつ状態にある「双極性障害または統合失調症」と「うつ病」の比較が中心で、双極性障害と統合失調症、あるいは精神疾患と健常者という比較は補助的なものであった。第三は、結果に影響を与える可能性のある要因についての前提で、多くの対象者が向精神薬を服用していたので、服薬の影響を考慮する必要がある。また、測定にあたって皮膚の血流の影響は検討しなかった。

これら3つの前提については、付録のなかで予備的な解析の結果を示してあるが、結果の意味を考えるうえで念頭に置く必要がある。

## ②プレスリリース

この多施設論文については、2013.6.17.にプレス発表を行った。その内容は以下のようなものであった。

### 【概要】

精神医療において精神疾患は、問診により得られる情報に基づいて診断や治療されることが主流であり、客観的な「バイオマーカー（生物学的指標）」に基づいて進められていないことが問題とされてきました。精神疾患の鑑別診断や治療評価の際に患者や医師の助けとなるバイオマーカーを確立することは、精神疾患の診断や治療を評価できる検査の開発につながり、ひいては個別治療の質の向上を

もたらすだろうと考えられています。

群馬大学大学院 医学系研究科 神経精神医学 教授 福田正人、東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野 助教 滝沢龍、教授 笠井清登らのグループは、うつ症状を伴う精神疾患（大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症）の鑑別を診断する指標として、光トポグラフィーにより得られる脳機能指標の有用性を検討しました。本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター(NCNP)など日本全国の7施設が参加する多施設共同研究として行われ、う症のある患者さん673名と健常者1,007名が課題を実施している間の脳機能を、光トポグラフィーを用いて測定しました。その結果、脳機能指標を用いた鑑別診断では、大うつ病性障害と臨床診断された患者さんのうち74.6%、双極性障害もしくは統合失調症と臨床診断された患者さんのうち85.5%を正確に鑑別できました。さらに、同じ脳機能指標を用いて全く独立に光トポグラフィーを用いた測定を行ったところ、残りの6施設においても同等の結果が得られました。本研究は、光トポグラフィー由来の脳機能指標により、うつ症状を伴う精神疾患の鑑別診断を高い判別率で行えることを示した初めての大規模研究です。加えて、本研究での鑑別診断は、精神医療分野で唯一の先進医療として、厚生労働省に承認されている「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」と同様の方法で行われており、大規模かつ多施設研究によって、精神疾患の鑑別診断補助における光トポグラフィー検査の一定の有用性を再検証したものです。

本成果は、NeuroImage 電子版にて 6 月 10 日（米国西海岸夏時間）に発表されました。なお、本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また文部科学省新学術領域研究などの助成を受けて行われました。

#### 【研究の背景】

DALYs (Disability-Adjusted Life Years) という、疾病により失われた生命や生活の質を包括的に測定するための指標を用いると、精神・神経疾患全体では心血管疾患やガンと同等の疾病負担があることが知られています。年齢別で考えると、特に思春期から若年成人期に集中して疾病負担の割合が高くなっています。したがって、早期に正確な精神疾患の診断と治療が行われることが望まれており、そのための客観的なバイオマーカーの開発が期待されてきました。しかしながら現状は、精神疾患の診断は患者本人や家族からの報告と医師による見立て（言動の観察と病状変化）から行われています。そのため、治療の過程で診断や治療方針が変更されることもしばしばで、残念ながら、正確な診断や治療の遅れをきたすこともあります。

精神疾患の鑑別の中でも、さまざまな診断で共通して存在しうる「うつ症状」は、臨床現場の医師たちにも鑑別診断が難しい症状の一つと考えられています。当初は「うつ症状」だけを呈しているうつ病（大うつ病性障害）と診断しても、その後に治療の過程で「躁症状」や「精神病症状」を呈して、双極性障害や統合失調症であったことがわかる場合も少なくないのです。そのため、共通した「う

つ症状」があっても、鑑別診断に役立つバイオマーカーが期待されています。

こうした診断や治療に役立つバイオマーカーとして、血液検査を筆頭に、さまざまな試みが行われています。神経画像測定 (Neuroimaging) もその一つの候補であり、特に光トポグラフィー検査は、簡便で非侵襲的であり、明るい部屋で自然な座った姿勢で、短時間に検査を受けることができることから、患者さんへの負担が少ないものです。病状や身体的条件による制約が少ない利点があるため、精神疾患のための臨床応用の面から期待されています。日本では、精神医療分野で唯一の先進医療「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 2009 年に承認され、その有用性の評価が日本全国で続いています。

これまで神経画像研究は、患者群と健常被検者群とのグループ平均としての比較や、患者群同士のグループ平均としての比較による数十例程度のグループ間の比較検討が一般的でした。それに対して、本研究では実際の臨床場面での応用可能性を検討するために、神経画像検査を個別に鑑別診断補助として用いる場合、個人レベルでどの程度の精度が得られるのかを大規模な多施設研究で明らかにすることを試みました。

#### 【研究の内容】

本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター (NCNP)・昭和大学 (現・慶應大学)・福島県立医科大学・鳥取大学・三重大学の多施設共同研究として進め、精神疾患 673 名・健常者 1,007 名を対象としました。共通して「う

うつ症状」がある 3 つの精神疾患（大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症）のうち、一人一人をどの程度正確に鑑別できるかを、光トポグラフィー検査による脳機能計測の指標から検討しました。1施設のデータでの結果だけでなく、同じ脳機能指標を用いて、全く独立に計測した残りの 6 施設データでも同様の結果が得られるかを再確認することで、一般化への可能性の高さを確認することを目的としました。

すべての施設で、同じ簡便な言語流暢性課題中の脳機能測定を同じ様式の光トポグラフィー検査で行い、計測信号の時間的変化から特徴的な指標を抽出しました。その指標から臨床診断と比較すると、大うつ病性障害のうち 74.6%、双極性障害もしくは統合失調症のうち 85.5%を正確に鑑別することができました。1施設のみでも残りの 6 施設でも同等の結果を示しました。

本研究は、主要な精神疾患の鑑別診断補助において、光トポグラフィー検査の有用性を示した初めての大規模研究です。光トポグラフィー検査により、うつ症状を伴う精神疾患（大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症）の鑑別診断補助を高い判別率で行うことが出来ることを示唆しています。

#### 【今後の展望】

本成果は、精神医療分野におけるバイオマーカーとしての可能性の一端を示したものです。今後の研究では、治療の必要性の判断、治療効果の判定、予後の予測、スクリーニングなどのツールとして、この方法論だけでなく様々な方法論で、

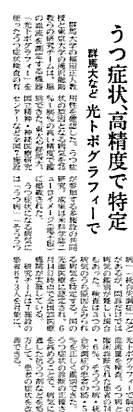
応用の可能性をさらに検討していくべきであると考えています。

光トポグラフィーの信号は、年齢や性別によって多少異なる傾向があると言われており、本研究では各疾患群の年齢と性別の割合を同じように揃えて検討しました。一方で、年齢と性別を揃えずに検討しても同様な結果になることも確認しました。そのほか、自律神経系などの身体状況や脳解剖学的な個人差によって一部で影響を受ける可能性が指摘されており、さらなる研究が必要です。将来これらの光トポグラフィー検査への影響を正確に組み入れることができれば、結果の精度向上にもつながると考えられます。

こうした取組みが、精神疾患についての研究成果を診断や治療に役立つ臨床検査として実用化する最初の例となり、今後さまざまな研究成果の実用化を進めるうえでの先例としての役割を果たすことになることが期待されます。

### ③メディア報道

上記のプレス発表を受け、日経産業新聞や読売新聞での報道が行われた。





## (2)保険収載内容

上記の結果などをもとに、精神疾患についての光トポグラフィー検査は2014年4月より保険収載となった。

### ①保険収載項目

D236-2 光トポグラフィー

2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの

イ. 地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医による場合 400 点

ロ. イ以外の場合 200 点

注 1 2 について、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において行われる場合に限り算定する。

注 2 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関以外の保険医療機関において行われる場合には、所定点数の 100 分の 80 に相当する点数により算定する。

(脳波検査等) 通則区分番号 D235 から

D237-2 までに掲げる脳波検査等については、各所定点数及び区分番号 D238 に掲げる脳波検査判断料の所定点数を合算した点数により算定する。

D238 脳波検査判断料 180 点

### ②保険請求要件

ア. 抑うつ症状を有している場合であって、下記の (イ) から (ハ) を全て満たす患者に実施し、当該保険医療機関内に配置されている精神保健指定医が鑑別診断の補助に使用した場合に、1 回に限り算定できる。また、下記の (イ) から (ハ) を全て満たしており、かつ、症状の変化等により、再度鑑別が必要である場合であって、前回の当該検査から 1 年以上経過している場合は、1 回に限り算定できる。

(イ) 当該保険医療機関内に配置されている神経内科医又は脳神経外科医により器質的疾患が除外されていること。

(ロ) うつ病として治療を行っている患者であって、治療抵抗性であること、統合失調症・双極性障害が疑われる症状を呈すること等により、うつ病と統合失調症又は双極性障害との鑑別が必要な患者であること。

(ハ) 近赤外光等により、血液中のヘモグロビンの相対的な濃度、濃度変化等を測定するものとして薬事法上の承認又は認証を得ている医療機器であって、10 チャンネル以上の多チャンネルにより脳血液量変化を計測可能な機器を使用すること。

イ. 当該検査が必要な理由及び前回の実施日 (該当する患者に限る。) を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

### ③保険点数についての定め

2. 抑うつ状態の鑑別診断の補助に使用するもの イ. 地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医による場合は、以下のア～ウのいずれかの要件を満たした場合に算定できる。

ア. 精神科救急医療体制整備事業の常時対応型精神科救急医療施設、身体合併症対応施設、地域搬送受入対応施設又は身体合併症後方搬送対応施設であること。

イ. 精神科救急医療体制整備事業の輪番対応型精神科救急医療施設又は協力施設であって、次の①又は②のいずれかに該当すること。

①時間外、休日又は深夜における入院件数が年4件以上であること。そのうち1件以上は、精神科救急情報センター（精神科救急医療体制整備事業）、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県（政令市の地域を含むものとする。以下、本区分に同じ。）、市町村、保健所、警察、消防（救急車）等からの依頼であること。

②時間外、休日又は深夜における外来対応件数が年10件以上であること。なお、精神科救急情報センター（精神科救急医療体制整備事業）、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県、市町村、保健所、警察、消防（救急車）等からの依頼の場合は、日中の対応であっても件数に含む。

ウ. 当該保険医療機関の精神保健指定医が、精神科救急医療体制の確保への協力を行っており、次の①又は②のいずれ

かに該当すること。

①時間外、休日又は深夜における外来対応施設（自治体等の夜間・休日急患センター等や精神科救急医療体制整備事業の常時対応型又は輪番型の外来対応施設等）での外来診療又は救急医療機関への診療協力（外来、当直又は対診）を年6回以上行うこと。（いずれも精神科医療を必要とする患者の診療を行うこと。）

②精神保健福祉法上の精神保健指定医の公務員としての業務（措置診察等）について、都道府県に積極的に協力し、診察業務等を年1回以上行うこと。具体的には、都道府県に連絡先等を登録し、都道府県の依頼による公務員としての業務等に参画し、次のイからホのいずれかの診察あるいは業務を年1回以上行うこと。

イ. 措置入院及び緊急措置入院時の診察

ロ. 医療保護入院及び応急入院のための移送時の診察

ハ. 精神医療審査会における業務

ニ. 精神科病院への立ち入り検査での診察

ホ. その他都道府県の依頼による公務員としての業務

### ④施設基準

(1)精神科又は心療内科及び神経内科又は脳神経外科を標榜する保険医療機関であること。

(2)当該療法に習熟した医師の指導の下に、当該療法を5例以上実施した経験を有する常勤の精神保健指定医が2名以上勤務していること。

(3)神経内科又は脳神経外科において、





## E. 結論

先進医療「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」のさらなる実用化を図るため、全国 7 施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者 673 名と健常者 1007 名を対象とした多施設共同研究を行い、双極性障害・統合失調症の 85.5%、うつ病の 74.6%のデータを正しく分類できたという結果を得た。こうした結果をもとに、この検査は「D236-2 光トポグラフィ 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014 年 4 月より保険収載された。

F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- [2] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.

2013.04.050].

- [3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- [4] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K (2013) A NIRS-fMIR investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043]
- [5] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029]

#### 【邦文雑誌】

- [6] 福田正人 (2014) 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める. *メディカル朝日* 2014 年 2 月号: 22-23.
- [7] 福田正人 (2014) 光トポグラフィ検査は精神科医療をどう変えるのか? *こころの元気+* 8(1):20.
- [8] 福田正人 (2013) 精神科領域における NIRS 画像. In: 北川泰久・寺本明・三村將 編『神経・精神疾患診療マニュアル』(日本医師会雑誌 第 142 巻・特別号(2)) S12.
- [9] 福田正人 (2013) 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.

【書籍】

- [10] 福田正人 (2013) 発達精神病理としての統合失調症－脳と生活と言葉. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.59-66.
- [11] 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.753
- [12] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS. In: 山内俊雄・松田博史『脳画像でみる精神疾患』, 新興医学出版社, 東京, pp. 91-110.

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M : Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. *International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation*, Tokyo, 2013.10.27.
- [2] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). *The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research "New Horizons of Schizophrenia"*, Seoul, 2013.10.25.
- [3] Sato T, Narita H, Takei Y, Suda M, Sakurai N, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M,

Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in pervasive developmental disorder revealed by multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) (P-26-016). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.

- [4] Suda M, Takei Y, Kawasaki S, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Two brain coherence during face-to-face conversation: near infrared spectroscopy study (P-26-017). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [5] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Yamaguchi M, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M : Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation (P-26-010). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [6] Fukuda, M : Real-world neuroimaging in psychiatry using near-infrared spectroscopy (Satellite Symposium SA-05: Schizophrenia as a disorder of adolescent mind and self-regulation). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.25.

【シンポジウム・招待講演 等】

- [7] 福田正人 : 統合失調症の臨床 (教育講演). 新学術領域「マイクロ精神病態」若手交流研究会, 磯部, 2014.2.13.
- [8] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介 : NIRS から見た双極性障害. 第12回 Bipolar Disorder 研究会, 東京, 2013.11.30.
- [9] 福田正人 : NIRS データの特徴と波形判読の基礎. 第2回 NCNP 光トポグラフィ判読セミナー, 東京, 2013.11.16.
- [10] 福田正人 : Real-world neuroimaging しての NIRS の意義 (教育講演 12・後半). 第43回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知, 2013.11.8.
- [11] 須田真史, 武井雄一, 青山義之, 桜井

敬子, 成田耕介, 福田正人: NIRS を用いた対人会話場面中の脳機能モニタリング (シンポジウム 3). 第 43 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知, 2013.11.8.

- [12] 福田正人: 光トポグラフィーについて. 第 4 回 国立精神・神経疾患研究センター病院光トポグラフィー講習会, 東京, 2013.9.28.
- [13] 福田正人: 脳科学の発展と精神疾患 (教育講演 III). 第 60 回 北関東医学会総会, 前橋, 2013.9.27.
- [14] 福田正人: 心理現象・精神疾患の脳機能と近赤外線スペクトロスコピー NIRS. 神経変性疾患コンソーシアム J-CAN, 東京, 2013.8.31.
- [15] 佐藤利正, 成田秀幸, 武井雄一, 須田真史, 桜井敬子, 山口実穂, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦: 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた広汎性発達障害の前頭葉機能についての検討. 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.6.
- [16] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介: 精神疾患についての臨床応用の現状 (シンポジウム 2: NIRS の最前線). 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.5.

#### 【一般演題】

- [17] 田川みなみ, 武井雄一, 山口実穂, 藤原和之, 鈴木雄介, 須田真史, 成田耕介, 福田正人: ヒト安静時 MEG の前部帯状回における  $\gamma$  帯域活動と MRS による GABA 濃度の関連について. 第 16 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 仙台, 2014.3.6.
- [18] 舟根司, 佐藤大樹, 八幡憲明, 滝沢龍, 西村幸香, 木下晃秀, 桂卓成, 敦森洋和, 福田正人, 笠井清登, 小泉英明,

木口雅史: fMRI との同時計測による NIRS 信号の深部、浅部成分分離手法の評価. 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.6.

### 3. その他

研究の成果について、以下のメディア報道があった。

- [19] 日経産業新聞: うつ症状、高精度で特定—群馬大など 光トポグラフィーで. 2013.6.21.
- [20] 読売新聞: 光トポグラフィー検査—精神疾患 血液量で診断. 2013 年 9 月 5 日・夕刊.
- [21] 日経メディカル: 精神疾患を客観的に評価—NIRS でうつ症状を鑑別. 2013 年 10 月号・特別編集版.
- [22] サイエンスチャンネル (科学技術振興機構 JST): 脳の疾患を可視化する. 2014 年 1 月 31 日.
- [23] メディカル朝日: 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める. 2014 年 2 月号: 22-23.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「生体光計測装置」(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 4555230 号, 登録年月日 2010.7.23.) が、EU で成立した (第 1665985B1 号, 2013.8.14.登録)。

## 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〕 神経認知機能を用いた精神病の早期診断

分担研究者 住吉太幹（国立精神・神経医療研究センター 上級専門職）

#### 研究要旨

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者における事象関連電位の変化と発症予測への応用について、reorienting negativity (RON) およびミスマッチ陰性電位(MMN)を対象に検討した。ARMS 者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)それぞれ 19 名を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに NC > FES 患者、NC > CS 患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群 < non-converters 群の有意差を認めた。converters 群と FES 群、および non-converters 群と NC 群間には有意差は認めなかった。さらに、converters 群の RON 振幅は non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

#### A. 研究目的

脳波から抽出されるミスマッチ陰性電位(mismatch negativity, MMN)、P300 (P3a, P3b) など事象関連電位 (event-related potentials, ERRs)のうち、MMN は注意に依存しない(pre-attentive)成分とされる。特に、持続長 MMN(dMMN)の振幅は、統合失調症で減弱し、発病初期や前駆期においてすでに変化することが知られている。また、注意方向の再補正を反映する reorienting negativity (RON) は P3a に続いて出現する陰性成分で、刺激呈示から 400-600 ミリ秒後にピークを示す。

本研究では dMMN/P3a/RON について、

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)間で比較を行った。さらに、後に統合失調症に移行する ARMS 者と移行しない ARMS 者間で、ベースラインにおけるこれら ERRs 成分の比較を行った。

#### B. 研究方法

精神疾患の分類と診断の手引き (DSM)-IV-TR 版の統合失調症あるいは統合失調症様障害の診断基準を満たし、発

症から2年以内の患者19名(FES群; 男/女=9/10, 平均±標準偏差 年齢(歳) = 22.8±5.2)、発症から2年以上の患者19名(CS群; 9/10, 22.9±3.6)、Yung (2003) の診断基準を満たす ARMS 者 19名 (9/10, 19.4±3.6)、および NC19名 (9/10, 19.4±2.5) を対象とした。本研究は富山大学医学部倫理委員会で承認され、すべての被験者より文書による同意を得て行われた。

前頭(Fz)誘導における dMMN/P3a/RON の測定は、Higuchi et al. (in press)に準じた。

### C. 研究結果

1) dMMN 振幅は、HC>FES, CS; ARMS>CS の有意差を認め、RON 振幅は HC>FES, CS の有意差を認めた。P3a については有意な群間差は認めなかった (図 1 に波形を、図 2 に群間比較を示すプロットを示す)。

図 1

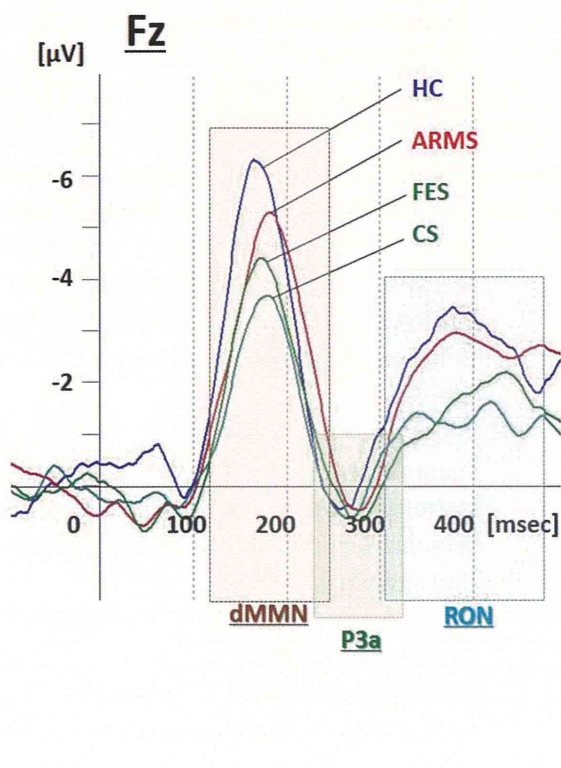
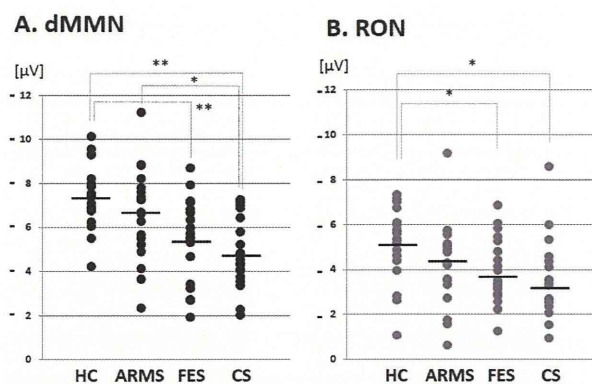


図 2



2) ARMS 者において、後に統合失調症に移行した4名(converters, Conv)と移行しなかった15名(non-converters, Non-C)との間で、ベースラインにおける各 ERPs 成分の振幅を比較した。dMMN 振幅は、Non-C>Conv の有意差を認める一方、Conv 群と FES 群、および Non-C 群と NC 群間には有意差は認めなかった。RON 振幅については、Non-C>Conv の有意傾向を認めた。(図 3 に波形を、図 4 に群間比較を示すプロットを示す)。

図 3

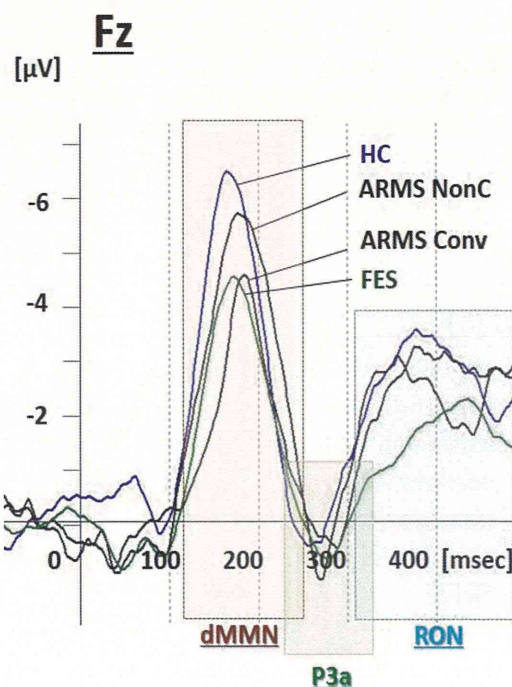
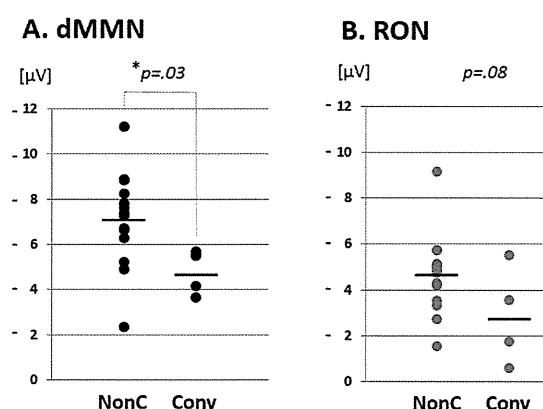


図 4



#### D. 考察

本研究における所見は、dMMN 振幅が ARMS 者の統合失調症への移行のバイオマーカーであることを示唆する先行研究の結果を支持する。さらに RON 振幅も統合失調症発症のマーカーとなる可能性が、今回初めて示された。

#### E. 結論

ERPs などの神経認知機能の評価は、統合失調症前駆期への早期介入に資すると考えられる。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 【雑誌】

- [1] 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
- [2] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin<sub>1A</sub> receptor agonists on

cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013

- [3] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33:263-6, 2013
- [4] 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
- [5] 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 and Clinical Neurosciences* 67:182-8, 2013
- [6] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [7] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: consideration of the structure and the predictability of intelligence. *Psychiatry Research* 210:773-9, 2013
- [8] Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- [9] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 16;7:140
- [10] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral*

*Neuroscience* 2013 Oct 21;7:148

- [11] Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152:421-9, 2014
- [12] Uehara T., Sumiyoshi T., Rujescu D., Genius J., Matsuoka T., Takasaki I., Itoh H., Kurachi M.: Neonatal exposure to MK-801 reduces mRNA expression of mGlu3 receptors in the medial prefrontal cortex of adolescent rats. *Synapse* 68:202-208, 2014
- [13] Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T., Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O.: Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- [14] Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [15] Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Effect of sleep on memory organization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- [16] Higuchi Y., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)

#### 【邦文雑誌】

- [17] 兼田康宏、住吉太幹、中込和幸・他：統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)標準化の試み。精神医学 55:167-175, 2013.
- [18] 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、

鈴木道雄：富山県における早期介入活動の実際と工夫。日本精神神経学雑誌. 115:180-86, 2013.

- [19] 住吉太幹：統合失調症における認知機能障害。臨床精神医学. 42:1461-67, 2013
- [20] 住吉太幹：双極性障害における神経認知機能の障害。精神科. 24:399-402, 2014

#### 【書籍】

- [21] Uehara T, Sumiyoshi T.: Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia. In Atta-Ur-Rahman Ed, eBook series: *Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders*. Bentham Science Publishers, 2013, 00.135-148
- [22] 住吉太幹：診断分類と統合失調症の異種性。福田正人 他 編、「統合失調症」、医学書院、東京、p. 94-102, 2013
- [23] 住吉太幹、油井邦雄：多価不飽和脂肪酸とアンメット・ニーズ克服の可能性。小澤寛樹 編、「精神と栄養～メンタルヘルスの新たな視点～」、医薬ジャーナル、大阪、p. 94-102, 2013

#### 2. 学会発表

- [1] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of outcome in early psychosis. In Symposium “Early identification of markers of variations in trajectories of outcome in psychotic disorders” (Chaired by Sumiyoshi T.); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [2] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition

- in schizophrenia. In Symposium “Do atypical antipsychotic drugs enhance cognition in schizophrenia? – Precnical and clinical evidence” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [3] Higuchi Y., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. In Symposium “EEG and ERP in psychiatry – novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis”; 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [4] Nakagome K., Noda T., Sumiyoshi T.: Near-infrared spectroscopy reflects neurocognitive impairment of affective disorder. In Symposium “Neurocognitive impairment and visualizing techniques in major psychoses: An overview” (Co-Chaired by Sumiyoshi T.); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [5] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia. 14<sup>th</sup> International Congress on Schizophrenia Research, 2013.4.21-25(22), Orland, USA
- [6] Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Patterson T.L., Harvey P.D., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version. 14<sup>th</sup> International Congress on Schizophrenia Research, the University of Miami – International Congress Cognition Satellite, 2013.4.20-21(20), Orland, USA
- [7] 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. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto
- [8] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Seo T., Suzuki M., Higuchi Y.: LORETA current source density for duration mismatch negativity in first episode schizophrenia and at-risk mental state. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto
- [9] Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Nishiyama S., Mizukami Y., Patterson T., Harvey P., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version: Standardization and cross-national issues. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto
- [10] Sumiyoshi T.: How can pharmacological treatment improve cognition in major psychoses. In Symposium Crossing borders in cognitive assessment of bipolar disorder”; 16<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2014, 3, 19 (March 18- 21), Seoul, (Invited lecture).

### 3. その他

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〕 精神疾患の臨床病期に有用な NIRS 検査法の標準化

分担研究者 榎原英輔（東京大学医学部附属病院精神神経科・助教）

#### 研究要旨

精神疾患の早期診断・治療や予防においては、客観的な検査指標を用いることで、各臨床病期に応じた適切な医療の選択が可能となると考えられるが、未だ確立していない。本研究は、臨床応用可能性の高いと考えられる NIRS を臨床症状との関連を病初期から縦断的に検討し、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的としている。同時に、その精度を高めるため同時期に縦断的に測定した MRI・ERP/MEG・神経心理検査(BACS)・遺伝子・生化学マーカーの各臨床検査指標との関連研究も行っている。今年度は、双生児研究の手法を用いて前頭葉における NIRS 信号の一部が遺伝的影響を受けていることを報告した。また、NIRS 測定を行った患者の転帰をフォローし、発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)において後に統合失調症を発症した者とそうでない者、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断される患者群において、後に双極性障害への診断変更が必要となった者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較し、予備的な検討ながら、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

精神疾患の診断と治療は問診や臨床症状によって行われ、そのために用いることのできる臨床検査がないことは限界のひとつである。こうした背景から実用的で客観的なバイオマーカーの探索が切に望まれている。

自然な姿勢・環境で施行可能で、非侵

襲的で簡便な近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)による脳機能計測法は、精神疾患の臨床検査として最も臨床応用可能性の高い測定法のひとつである。

例えば「うつ症状」のような精神症状は、さまざまな精神疾患で病初期に呈しうる疾患非特異的な症状である。例えば単極性うつ病と双極性障害や単極性うつ病と統合失調症の鑑別は、臨床上困難と

なることもある。そのため脳機能基盤を把握することで鑑別診断を補助する NIRS 技術は、臨床現場でうつ症状のある患者の鑑別診断の際に補助検査として医師の診断や治療方針の決定に役立ち、精神疾患の可視化により、患者中心の医療の一役を担うものと思われる。

ただし、いかなる生物学的基盤をもった病初期の精神症状かをさらに精度高く明らかにするためには、その他の神経画像(MRI)・神経生理検査(ERP/MEG)・神経心理検査(BACS)との関連や、転帰を調査する縦断的なフォローアップ測定が必要である。

本研究では NIRS を縦断的に複数回計測することにより、遺伝子・血中生化学マーカーとの組み合わせを検討する。うつ症状などの病初期の精神疾患患者の生物学的基盤を明らかとし、精神疾患の同定・鑑別、症状の進行・回復、転帰を把握するために有力な手がかりとなるバイオマーカーの確立を目指す。

## B. 研究方法

対象は、東京大学医学部附属病院精神神経科を受診し、外来・入院をした患者群（一部に当科で運営する「こころの検査プログラム」に参加した他院通院中の患者を含む）と、スクリーニング検査で NIRS 計測時に精神疾患を呈していないことを確認した、健常対照者（一部広告にてリクルートした一卵性・二卵性早生児群を含む）である。統合失調症圏には発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の患者(SIPS/SOPS に即して診断)も含んでいる。

本研究は東京大学医学部倫理委員会に承認され、被検者には事前に趣旨を説明し書面にて同意を得た。

言語流暢性課題(VFT)施行時の前頭・側頭部の NIRS 信号の変化を、ETG-4000(52チャンネル・HITACHI メディコ社製)を用いて測定した。測定手順・教示は、多施設共同研究「こころの健康に光トポグラフィ検査を応用する会」の検査プロトコルに従った。

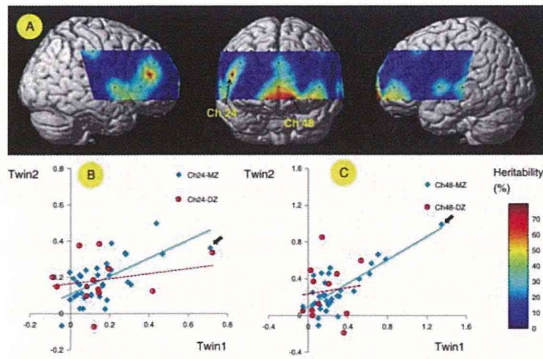
最初の測定時点から、3 カ月・6 カ月・9 カ月・12 カ月・18 カ月・24 カ月・36 カ月と可能な限り縦断的に NIRS 計測を行い、同時期に DSM に即した構造化面接による診断と、自己記入式・他者評価式の臨床評価を行った（一部の健常対照者にも同様の縦断的計測を行った）。

NIRS と同時期に、その他の神経画像(MRI)・神経生理検査(ERP/MEG)・神経心理検査(BACS)、採血（遺伝子・血中生化学マーカー）も行った。

今年度は、引き続き、疾患別の縦断的なデータに基づき、ベースライン時の NIRS 測定パターンがその後の発症や診断変更、機能レベルを予測するかどうかについて検討した。

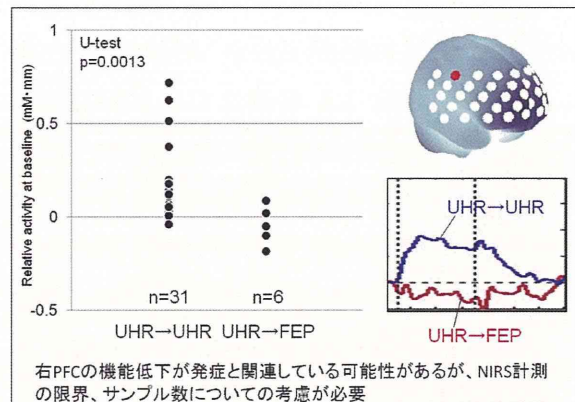
## C. 研究結果

健常な 38 組の一卵性双生児、13 組の二卵性双生児を対象として、先進医療検査で用いられている賦活課題の遺伝的影響を検討した結果、左前頭極と右背外側前頭前野の脳血流変化に 70%前後の遺伝寄与率が推定された [4]。

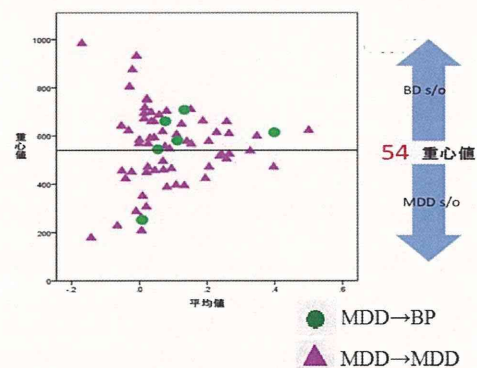


2009年9月-2014年3月末までに、統合失調症初発（FEP: First-Episode Psychosis）群、UHR 群合わせて約100名、うつ症状を呈した患者に対する先進医療 NIRS 検査については約600症例の Baseline 測定を実施した。

精神病圏患者において、精神病発症超危険者及び精神病初発エピソード患者における転帰の検討では、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)、12ヶ月後では8.0% (2/24)、24ヶ月後では35.3% (6/17) 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[16]。このうち、NIRS 検査に協力の得られた者についての検討では、UHR 群において、初回 NIRS 測定後に発症した患者群 (N=6) では、発症していない群 (N=31) と比べて、初回 NIRS 信号の右前頭前野の一部で賦活が小さい傾向が認められた[16][22]。



また、初回測定時に大うつ病性障害と臨床診断された患者では、18ヶ月後の調査で臨床診断が双極性障害と変更になった6名中5名において、初回 NIRS 信号の前頭部の指標が双極性障害の波形パターンを示していた[18]。



#### D. 考察

双生児研究の手法により、前頭葉の NIRS 信号の一部に高い遺伝性が認められ、気分障害や精神病圏で指摘されてきた前頭葉課題中の NIRS 信号の異常は部分的に遺伝的に規定され、精神疾患のエンドフェノタイプの候補となることが示唆された。

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り、極性障害の診断が確定している患者がうつ状態において示すのと同様の波形パターンを双極性障害の診断が確定する以前から示すことが示唆された。

NIRS 波形パターンは一部において高い遺伝性が示唆されることと考え合わせると、NIRS はその後の統合失調症発症や双極性障害への診断変更を予測するバイオマーカーとして利用でき、精神疾患の早期診断の補助として有用なツールとなりうる可能性が示唆された。

## E. 結論

今年度の転帰調査により、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測できる可能性を明らかにした。しかし、予後予測の成果は予備的な検討に留まっているため、今後も継続して転帰時の NIRS 測定と臨床評価を行い、症例を増やして確認する必要がある。さらに、大うつ病性障害と双極性障害の鑑別が実現すれば、早期の適切な治療につながるが、双極性障害では（軽）躁病エピソードの出現頻度や期間が短いために、確定診断に至るまでに 5-10 年かかることが報告されており、18 ヶ月転帰では確定診断の評価として短すぎるという問題点があるため、36 か月転帰、54 か月転帰など、より長期にわたる継続的かつ綿密な臨床転帰の追跡が必要である。

## F. 健康危険情報:

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, Kasai K. Potential biomarker of subjective quality of life: Prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. Soc Neurosci. 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
- [2] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress. Cereb Cortex. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
- [3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage. 2014 Jan 15;85 Pt 1:498-507.
- [4] 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 prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel