

【邦文雑誌】

[8] 石井礼花 「Multimodal imaging from Infancy to adolescence illustrating typical and atypical brain development」日本生物学的精神医学会誌 2014 in press

2.学会発表

[9] Ishii-Takahashi A. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. The second Asian ADHD congress, Tokyo Japan. March 2014

[10] Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014

[11] Ishii-Takahashi A. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out. The world federation of biological psychiatry, Kyoto Japan. June 2013. Symposium

[12] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Kamio Y. A Randomized Controlled Trial of a Cognitive-Behavioral Intervention for Emotion Regulation in Adults with High-functioning Autism Spectrum Disorders. Autism-Europe International Congresses, Budapest, Hungary, 26-28 Sep 2013.

[13] 桑原 齊, 川久保友紀, 金生由紀子. 精神医学の臨床研究における発達の側面. 第54回児童青年精神医学会, 2013年10月10日. 札幌. シンポジウム

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〕 精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授）
研究協力者 Hans Ågren (Professor, Göthenburg University, Sweden)
研究協力者 Keiko Funa (Professor, Göthenburg University, Sweden)
研究協力者 新津富央（千葉大学子どものこころの発達研究センター・特任助教）
研究協力者 伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院・教授）

研究要旨

以前、我々は脳由来神経栄養因子（BDNF）の前駆体 proBDNF は、うつ病患者では差がないが、成熟型 BDNF 濃度はうつ病患者で有意に減少していることを報告した。双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は、健常者と比較して低下したが、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、精神疾患のバイオマーカーの必要性が指摘されている。これまで私たちは、精神疾患の血中バイオマーカーに関する研究を精力的に進めてきた。特に、うつ病患者における血中の脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）の減少は、その後、国内外の多くの研究者から追試された。さらに、この知見は幾つかのメタ解析からも証明されており、現在、BDNF はうつ病の血中バイオマーカーとして有用であると考えられている。

一方、これまで報告された血中 BDNF 測定に関する論文は、すべて市販の

ELISA キットが使用されている。これらのキットに使用されている BDNF 抗体の性質上、これらのキットで測定した値は、前駆体 proBDNF および成熟型 BDNF を区別することが出来ず、両者の合計の値である。最近我々は、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血清中 proBDNF および成熟型 BDNF (mature BDNF)を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。その結果、うつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に減少していたが、proBDNF 濃度は両群で差がなかった。

今回、双極性障害患者および統合失調症患者の血液中の成熟型 BDNF および

proBDNF 濃度を測定した。

B. 研究方法

双極性障害患者（215 名および 47 名）および健常者（112 名および 43 名）の血液サンプルは、それぞれ共同研究機関であるスウェーデンのカロリンスカ研究所およびエーテボリ大学の病院で採取した。

統合失調症患者（63 名）および健常者（52 名）のサンプルについては、千葉大学医学部附属病院およびその関連病院でリクルートした統合失調症患者および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者から採取した。

血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した。

【倫理面への配慮】

スウェーデンの共同研究機関（カロリンスカ研究所およびエーテボリ大学）との共同研究の実施については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た（平成 23 年 12 月 21 日）。

千葉大学で実施する研究については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た（平成 23 年 1 月 19 日）。その承認にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

C. 研究結果

双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に高かった。一方、患者群の血清中の proBDNF 濃度は健常者の値と比較して有意に低かった。これらの結果は、独立した二施設（カロリンスカ研究所およびエ

ーテボリ大学）のサンプルでも同様の結果であった。

一方、統合失調症患者の血漿中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の濃度と差がなかった。

D. 考察

以前、我々はうつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下している事を報告した。今回、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に増加していた。このことは、うつ病と双極性障害では、成熟型 BDNF 濃度が健常者と比較して逆であることが判った。

今回使用したサンプルは、すべて薬剤治療中で症状が安定している患者であるため、薬剤の影響を無視することはできない。今後、未治療の患者での測定が必要である。

また今回の双極性障害のサンプルはすべてスウェーデン人のサンプルであるため、日本人に当てはまるかわからないが、今後、日本人のうつ病患者および双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定する必要がある。

一方、統合失調症患者では、血液中の成熟型 BDNF 濃度には有意な差は認められなかったことから、血液中の成熟型 BDNF 濃度の変化は、気分障害に特異的である可能性が示唆された。

現在の臨床現場において、うつ病患者および双極性障害のうつ症状の鑑別は、非常に難しく、これまで診断されてきた治療抵抗性うつ病患者の一部は、双極性障害である可能性が指摘されている。今回の研究から、血清中の proBDNF および

成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、両者を鑑別診断する補助法として応用できる可能性があると考えられる。

E. 結論

血清中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できる可能性が示唆された。

今後、多施設間でのサンプルを用いて、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できるか、詳細に調べていく必要がある。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [2] 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.* 263, 367-377.
- [3] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.
- [4] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [5] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.
- [6] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [7] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.

【邦文雑誌】

- [1] 橋本謙二 (2013) うつ病の病態における BDNF-TrkB 受容体シグナル系の役割. *医学のあゆみ*: 244 (5): 471-475.
- [2] 橋本謙二 (2013) 統合失調症の NMDA 受容体機能低下仮説に基づいた新規治療薬の開発状況. *臨床精神医学* 42 (7): 927-934.

- [3] 橋本謙二 (2013) うつ病の病態におけるグルタミン酸神経系の役割と新規治療薬の開発. 日本生物学的精神医学雑誌 24 (3): 153-156.

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Soderstein, K., Palsson, E., Le Gal Beneroso, K., Funa, K., Landen, M., Hashimoto, K., and Agren H. (2013) Mature BDNF versus proBDNF in serum from two independent sets of euthymic bipolar patients and healthy controls: New biomarkers for bipolar disorders. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.
- [2] Hashimoto, K. (2013) Glycine transporter (GlyT-1) inhibitors and D-serine as potential therapeutic drugs for schizophrenia. In Symposium “Glutamatergic antipsychotic mechanisms: from theory to practice”. The CINP Thematic Meeting Jerusalem, “Pharmacogenetics and Personalised Medicine in Psychiatry”, Jerusalem, Israel. April 21-23, 2013.

【シンポジウム・招待講演】

- [1] 橋本謙二 (2013) 炎症性うつ病の新規治療ターゲットとしてのBDNF-TrkBシグナリング. トピック・フォーラム 10 酸化ストレス・炎症から解く精神神経疾患：病態解明から治療戦略へ. 第109回日本精神神経学会学術総会. 平成25年05月24日. 福岡市.
- [2] Hashimoto, K. (2013) Role of D-serine

on the pathophysiology of psychiatric diseases. In Symposium “Novel NMDA mechanisms and modulators for schizophrenia”. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.

- [3] Hashimoto, K. (2013) Role of alpha-7 nAChRs in inflammation, and psychiatric diseases. In Symposium “Alpha-7 nicotinic receptor and its partial duplication as therapeutic targets for neuropsychiatric diseases”. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.
- [4] 橋本謙二 (2013) うつ病の新規治療ターゲットとしてのBDNF-TrkBシグナル. 平成25年度生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」. 平成25年09月2日. 岡崎市.
- [5] 橋本謙二 (2013) シグマ-1受容体薬剤の臨床応用の可能性. NPシンポジウム2「脳及び循環器疾患におけるシグマ-1受容体シャペロンの役割と臨床応用の展望」. 第23回日本臨床精神神経薬理学会/第43回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成25年10月25日. 沖縄.
- [6] 橋本謙二 (2013) 精神疾患における認知機能低下とその改善. みんなねっと関東ブロック家族研修千葉大会. 千葉県障害者週間の集い. 平成25年11月29日. 千葉市.
- [7] 橋本謙二 (2014) 教育講演 2 : トランスレーショナル・バイオマーカーを用いた統合失調症の新規治療薬の開発. 第9回統合失調症学会. 平成26年3月15

日．京都市．

【一般演題】

- [1] 山森英長、橋本亮太、石間 環、岸 フク子、安田由華、大井一高、藤本美智子、伊藤 彰、橋本謙二、武田雅俊 (2013) クロザピン治療を受けた治療抵抗性統合失調症患者血清中の mature BDNF と MMP-9 の濃度の検討. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会/ 第 43 回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成 25 年 10 月 24-26 日. 沖縄.
- [2] 橋本謙二、張 継春 (2013) 炎症性うつ病におけるBDNF-TrkBシグナルの役割. 第23回日本臨床精神神経薬理学会/第43回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成25年10月24-26日. 沖縄.
- [3] Yamamori, H., Hashimoto, R., Fujita, Y., Numata, S., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Ohi, K., Umeda, S., Ito, A., Ohmori, T., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2014) Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after treatment with clozapine. 第9回統合失調症学会. 平成26年3月14-15日. 京都市.

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

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〕 統合失調症の進行性脳構造変化と MRI の臨床診断への応用

分担研究者 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・教授）

研究要旨

統合失調症の神経発達病態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者、および健常者を対象に、構造 MRI を用いて視床間橋および透明中隔腔の出現頻度を調べ、大きさを計測した。また、同じく FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さを計測した。視床間橋の前後長は患者群で健常者群より短く、縦断的検討では両群ともに経時的な短縮を示した。透明中隔腔の大きさには両群間の差や経時的な変化はなかった。FES 患者群の嗅溝は健常者群より有意に浅かったが、両群ともに経時的な変化は示さなかった。また ARMS 患者においても、健常者に比較して嗅溝が有意に浅かった。

A. 研究目的

統合失調症においては種々の脳構造の変化が報告されており、その中には病前から存在し、早期神経発達の障害に起因すると考えられるものがある。また前駆期から初回エピソードにかけての病初期において、構造変化が進行することも報告されている。しかし、脳構造変化が生じる部位や時間的経過などは十分に明らかにされておらず、その成因も明らかでない点が多い。

われわれは、統合失調症の神経発達病

態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者および健常者を対象に、構造磁気共鳴画像（MRI）を用いて、視床間橋および透明中隔腔の出現頻度と大きさを横断的および2-3年間隔で縦断的に比較した。また、FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さについても検討した。

B. 研究方法

(1) 視床間橋および透明中隔腔

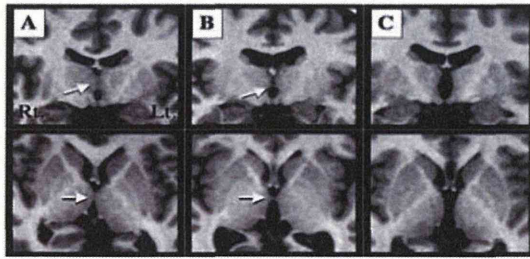


図 1. 視床間橋 (AI)

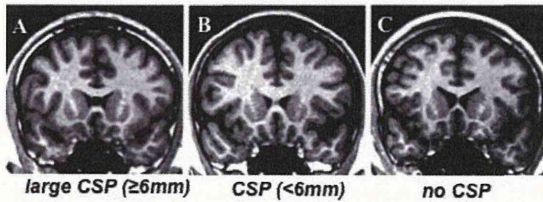


図 2. 透明中隔腔 (CSP)

FES 患者 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 を撮像した。また、そのうち FES 患者 20 名 (男 14 女 6、平均年齢 23.8 歳) および健常者 21 名 (男 13 女 8、平均年齢 24.5 歳) においては、2-3 年間隔で 2 回の MRI 撮像を行った。MRI は 1.5T のスキャナ (Magnetom Vision, Siemens) により、3D-FLASH 法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により行った。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により視床間橋 (AI) および透明中隔腔 (CSP) の出現頻度と大きさ (前後長) を評価した (図 1 および 2)。6mm 以上のものを large CSP とした。

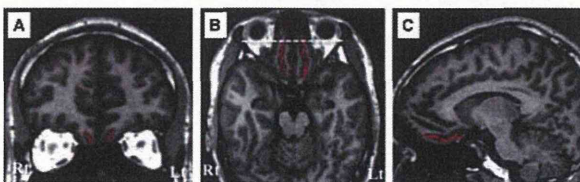


図 3. 嗅溝

(2) 嗅溝

(1)と同じ FES 患者 64 名と健常者 64 名を対象として横断的に比較した。また、同じく FES 患者 20 名と健常者 21 名においては、2-3 年間隔で縦断的比較を行った。さらに 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) においても横断的比較を行った。嗅溝の深さは、Dr. View 5.0 により、MRI 画像を AC-PC line に垂直に再構成した厚さ 1mm の冠状断面を用いて計測した (図 3)。

C. 研究結果

(1) 視床間橋および透明中隔腔

AI に関する横断的検討では、AI の出現頻度に FES 患者と健常者の違いはなかったが、FES 患者の AI の前後長は健常者に比較して有意に短かく、また男性の AI は女性に比較して有意に短かった。服薬期間と服薬量を共変量として比較すると、診断による差は有意ではなかった。縦断的検討では、FES 患者と健常者の両群において、AI の経時的な短縮が認められた。両群において、ベースラインの AI の長さは年齢と逆相関していた。FES 患者において、AI の長さとは発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、臨床症状との有意な相関はなかった。

CSP については、横断的検討において前後長や出現頻度に FES 患者と健常者の違いはなく、縦断的検討においても有意な変化は認められなかった。

(2) 嗅溝

FES 患者と健常者の横断的比較において、嗅溝の前後長に有意差はなかったが、嗅溝の深さは両側とも FES 患者で有意に浅かった。また両群ともに、左側より右側の嗅溝が深かった。これらの結果は、発症後 1 年以内の 48 名だけで解析しても、服薬の指標を共変量に加えても、また気分安定薬を服用していた患者を除外しても変わらなかった。定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を服用していた患者間の差もなかった。縦断的検討では、嗅溝の前後長および深さともに、いずれの群でも経時的変化を示さなかった。嗅溝の前後長および深さは年齢とは相関せず、患者群においては、発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、臨床症状との有意な相関はなかった。

ARMS 患者と健常者の比較では、嗅溝の前後長には差がなかったが、嗅溝の深さは ARMS 患者で有意に浅かった。嗅溝の前後長および深さは、ARMS 患者のうち、後に精神病に移行した 5 名と移行しなかった 17 名の間で有意差はなかった。これらの結果は、抗精神病薬の服用歴のない患者だけで解析しても不変であった。ARMS 患者において、左側の嗅溝の深さは陽性の思考形式障害の重症度と逆相関していた。

D. 考察と結論

初回エピソードの統合失調症患者において AI の短縮が認められ、服薬や罹病期間との関連がみられなかったことは、こ

の変化が統合失調症における早期神経発達障害に由来することを示唆している。しかしながら、初回エピソード患者および健常者の両群において、AI の経時的短縮が認められたことから、発症前からの進行性変化によって、患者群で AI の短縮が生じた可能性も否定できない。一方、CSP については統合失調症における変化はみられず、統合失調症の病態生理との関連は乏しいことが示唆される。

嗅溝は、胎生 16 週頃に形成されることが知られているが、初回エピソードの統合失調症患者において嗅溝が浅く、経時的変化を示さなかったことは、この変化が早期神経発達障害に由来する静止的なもので、統合失調症への脆弱性に関わることが示唆される。ARMS 患者においても同様の変化がみられたこともそれを指示するものだが、ARMS から精神病への移行の有無による違いは認められなかったため、特異的な発症予測マーカーとまでは考えられない。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi F, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi S, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozak N, Suzuki M: The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects.

- Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (in press)
- [2] Takahashia T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [3] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, Kunitomo S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in BCL9 gene and schizophrenia in a Japanese population: Association study, meta-analysis and cognitive functional analysis. *Journal of Medical Biochemistry* (in press)
- [4] Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linc A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C: Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* (in press)
- [5] Ikeda E, Shiozaki K, Ikeda H, Suzuki M, Hirayasu Y: Prefrontal dysfunction in remitted depression at work reinstatement using near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research Neuroimaging* 214: 254-259, 2013
- [6] Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG: Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150: 484-490, 2013
- [7] Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H: Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia Research* 147: 355-361, 2013
- [8] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 149: 186-187, 2013
- [9] 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* 67: 540-548, 2013
- [10] Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Molecular Autism* 4: 38, 2013
- [11] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Science Report* 3: 1139, 2013
- [12] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirosawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki

- M, Higashida H, Minabe Y: Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS ONE* 8: e56087, 2013
- [13] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirose 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* 2: 394-401, 2013
- [14] 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* 212: 150-153, 2013
- [15] Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M: LORETA Current Source Density for Duration Mismatch Negativity and Neuropsychological Assessment in Early Schizophrenia. *PLoS One* 8 :e61152, 2013
- [16] 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* 8 :e54080, 2013
- [17] 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: 263-266, 2013
- [18] 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* 39: 720-728, 2013
- [19] 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
- [20] 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
- 【邦文雑誌】
- [21] 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏のMRI 研究の進歩. *精神神経学雑誌*. 115: 874-879, 2013
- [22] 鈴木道雄, 高橋 努 : 統合失調症と脳の形態変化. *日本臨床*. 71: 619-623, 2013
- [23] 住吉太幹, 西山志満子, 樋口悠子, 高橋 努, 松岡 理, 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. *精神神経学雑誌*. 115: 180-186, 2013
- 【書籍】
- [24] 鈴木道雄 : 脳構造画像研究. 「統合失調症」 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編, 244-252, 医学書院, 東京, 2013
2. 学会発表
- 【国際学会】
- [1] Takahashi T, Suzuki M. Progressive gray

- matter reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. In Symposium "Partnership and Redundancy between the Frontal and the Temporal Lobe in progressive schizophrenia". 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [2] 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. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [3] 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. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [4] 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. Symposium " EEG and ERP in psychiatry - novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis" 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [5] Kurachi M, Takahashi T, Suzuki M. The three-step model of structural brain changes in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
- [6] Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Tanaka S, Uda T, Takahashi T, Suzuki M, Kurachi M. Brain development from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [7] Nakamura Y, Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M. Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in schizophrenia spectrum. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [8] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- 【国内学会】
- [9] 古市厚志, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 谷野亮一郎, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄. 統合失調症患者における自己参照過程の神経基盤の変化— fMRI による検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [10] 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. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [11] 久島 周, アレクシッチ・ブランコ, 中村由嘉子, 池田匡志, 伊藤佳人, 椎野智子, 大河内智, 福生泰久, 氏家 寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫. KALRN, EPHB1 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与. 第 8 回日本統合失調症学会; 2013, Apr 19-20; 浦河.
- [12] 西山志満子, 住吉太幹, 水上祐子, 樋口悠子, 倉知正佳, 鈴木道雄. MATRICS コンセンサス認知機能バッテリーを用

いた統合失調症における認知機能の経時的変化 —機能的転帰との関連—
第 8 回統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.

- [13] 高橋 努, 鈴木道雄. 統合失調症圏の MRI 研究の進歩. シンポジウム「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013, May 23-25, 福岡.
- [14] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄. 画像研究でみた ARMS の縦断経過. シンポジウム「統合失調症の前駆期研究の最前線: At-Risk Mental State (ARMS) の縦断的経過」. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013, May 23-25, 福岡.
- [15] 高橋 努, 鈴木道雄. 生活と人生を支える脳構造の研究. シンポジウム「生活と人生を支える脳」. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.
- [16] 高橋 努, 中村祐美子, 中村主計, 西山志満子, 高柳陽一郎, 池田英二, 古市厚志, 木戸幹雄, 中村美保子, 笹林大樹, 野口 京, 鈴木道雄. At-risk mental state における嗅溝の形態変化. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.

G. 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〕 気分障害の NIRS を用いた評価に関する研究

分担研究者 野田隆政（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院・医長）

研究要旨

精神科の課題であった診断の客観性の乏しさに対して、近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いた大うつ病性障害（major depressive disorder: MDD）、双極性障害（bipolar disorder: BP）、統合失調症の鑑別診断補助としての有用性が評価されて 2009 年 4 月に先進医療に「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」として承認された。しかし、NIRS 信号の生物学的背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液（cerebrospinal fluid: CSF）中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。

健常者を含む 39 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。その結果、健常者を除いた被験者において、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左背外側前頭前野を中心に有意な正の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、背外側前頭前野における NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

A. 研究目的

光トポグラフィー検査は、2009 年 4 月に先進医療「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」が承認され、2014 年 4 月より保険適応されることになった。この検査の有用性については一定の評価を得ており、簡便に検査ができるため被験者にかかるストレスが少ないことから普及しやすい検査であると言える。これまで、鑑別診断補助検査に有用なデータが報告され、うつ病、躁うつ

病、統合失調症における典型的な波形パターンが示された^{1,2,3,4)}。しかしながら、それぞれの疾患において異なる波形パターンを示す生物学的背景についての研究は乏しく、他のモダリティを利用した近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）の妥当性の研究としては皮膚血流の問題を機に機能的核磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）との関連などが報告された。Oxy-Hb と脳内の BOLD との相関が報告されている⁵⁾が、NIRS 信号の生物学的

背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

対象は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院へ通院、入院中の精神疾患患者もしくは健常ボランティアである。精神疾患患者については DSM-IV I 軸障害診断構造化面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1⁶⁾) によって大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD)、双極性障害 (Bipolar disorder: BP)、統合失調症 (Schizophrenia: Sc) と診断された被験者、健常ボランティア (healthy control: HC) については、SCID 非患者用版 (SCID-1/NP) により健常者であるとされた被験者である。いずれも頭部外傷や神経疾患の既往、電気けいれん療法の治療歴、アルコールおよび精神作用物質の乱用や依存症の既往を有する者は除外した。HC については一親等以内に精神疾患の既往がある被験者は除外した。

2. 方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS および髄液検査を実施した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、SCID による診断、利き手、眠気

(Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS⁷⁾)、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test: JART⁸⁾)、症状評価については、大うつ病性障害および双極性障害ではハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D⁹⁾) を、統合失調症については陽性・陰性症状評価尺度日本語版 (positive and negative syndrome scale: PANSS¹⁰⁾) を用いた。CSF はモノアミン代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid: 5-HIAA)、ホモバニール酸 (homovanillic acid: HVA)、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol: MHPG) を高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography: HPLC) によって測定した。

NIRS 検査については、52chNIRS 計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製) を用いて、脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化 Hb (deoxy-Hb)、Hb 総計 (total-Hb) の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT) を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は 20 秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計 160 秒間であった (図 1)。

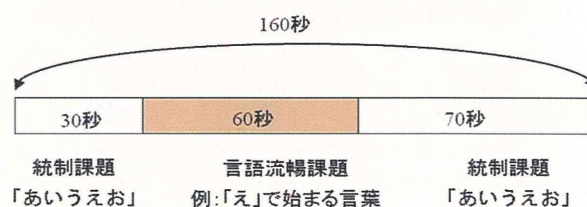


図 1 計測課題

NIRS の計測データは加算平均化し、

Matlab プログラムおよび統計解析ソフト SPSS18.0 を用いてアーチファクトを含む signal noise 比 (S/N) の低い CH を除去した上で統計解析を行った。解析は Spearman の順位相関 (ρ) を用いて行った。NIRS の統計解析には多重比較に対して false discovery rate (FDR) 補正を用いた。

なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に承認されており、それに基づいて研究参加者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理 (匿名化) などを徹底させた。NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検査である

り、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

C. 研究結果

NIRS および髄液検査の施行日が1週間以内の患者は MDD17 名、BP12 名、Sc4 名、HC6 名であった。なお、BP については YMRS が 10 点未満の被験者に限定した。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。全被験者 39 名の VFT 中の oxy-Hb 変化量とモノアミン代謝産物の関連を検討した。

表 1 被験者の人口統計学的、臨床背景

| | MDD 群 (n=17) | BP 群 (n=12) | Sc 群 (n=4) | HC 群 (n=6) |
|----------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------|
| 年齢 (歳) | 47.8 ± 13.9 | 40.7 ± 6.8 | 34.0 ± 12.0 | 52.2 ± 14.9 |
| 性差 (女/男) | 6 / 11 | 6 / 6 | 0 / 4 | 4 / 2 |
| 推定知能 (病前) | 106.5 ± 8.6(n=12) | 101.2 ± 12.2(n=11) | 108.7 ± 10.0(n=2) | 93.5 ± 16.4 |
| HAM-D17 総得点 | 18.6 ± 9.2(n=15) | 13.3 ± 8.3(n=11) | | |
| PANSS 総得点 | | | 73.0 ± 5.0(n=2) | |
| 眠気 | 3.0 ± 1.8(n=13) | 3.1 ± 0.6(n=10) | 2.3 ± 1.5(n=3) | 2.0(n=2) |
| HVA (ng/ml) | 20.0 ± 13.0 | 26.9 ± 18.1 | 26.2 ± 9.6 | 31.7 ± 13.6 |
| MHPG (ng/ml) | 7.3 ± 2.0 | 7.3 ± 1.6 | 9.5 ± 1.2 | 8.7 ± 1.8 |
| 5-HIAA (ng/ml) | 6.6 ± 7.0 | 7.3 ± 4.2 | 8.4 ± 3.4 | 9.7 ± 3.9 |

統計解析の結果、HVA とは CH6 で有意に正の相関 $r = 0.37$ をしていたが、FDR 補正後は有意な相関を認めなかった (図 1)。

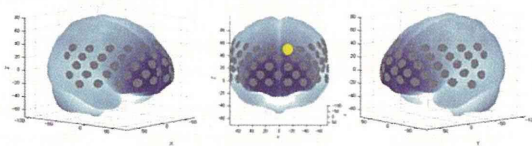


図 1. HC を除く全被験者の HVA と [oxy-Hb] 平均値との相関 ● $p < 0.05, r = 0.37$

MHPG とは CH6, 7, 13, 23-24, 26, 28-29, 37,

39, 45-46, 49 で有意に正の相関 ($0.38 \leq r \leq 0.53$) を示した。さらに、FDR 補正後には CH13, 28, 29, 39, 45, 49 で有意に正の相関 ($0.47 \leq r \leq 0.53$) を示した (図 2)。図 3 に Ch49 における MHPG と oxy-Hb の散布図を示す。

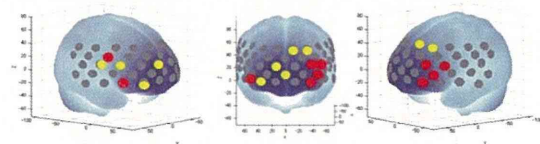


図 2. HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関 ● FDR corrected $p < 0.05$, $0.47 \leq r \leq 0.53$ ● $p < 0.05$, $0.38 \leq r \leq 0.53$

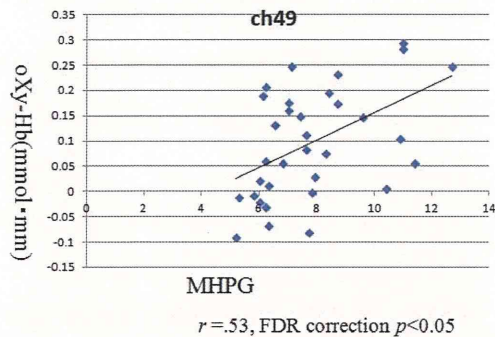


図 3 Ch49におけるHCを除く全被験者のMHPGと[oxy-Hb]平均値との相関

5-HIAA とは CH6, 24, 26, 29, 39, 49, 51 で有意に正の相関 ($0.35 \leq r \leq 0.45$) を示すが、FDR 補正後の相関に有意差はなかった (図 4)。

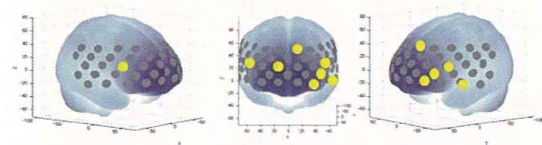


図 4. HC を除く全被験者の 5-HIAA と [oxy-Hb] 平均値との相関 ● $p < 0.05$, $0.35 \leq r \leq 0.45$

D. 考察

うつ病患者におけるモノアミン代謝産物は、HVA に関しては健常群に対して変わらないもしくは、低下していると報告されている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。5-HIAA については健常群に対して変わらないもしくは低下していると報告されている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。MHPG に関しては、健常群に対して変化なしもしくは、上昇しているという報告^{11, 12, 13, 14, 15, 16}がある。今回の結果では健常群が 6 例と少ないために単純な比較はできないが、健

常群に対して大うつ病性障害群で HVA、5-HIAA が低値であったことは先行研究に一致する所見である。また、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¹⁷もあり、今後の NIRS における予測という点において期待できる。Sherらは躁うつ病患者の自殺について研究し、HVA、MHPG、5-HIAA と自殺リスクは負の相関を示したと報告¹⁸しており、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。統合失調症においては、抗精神病薬フリーな状態では健常者と比較して HVA は低下もしくは変化なし、5-HIAA は変化なし、MHPG は変化なしが増加という報告^{19, 20, 21, 22}があり、今後被験者数を増やして検討することが期待される。

MHPG に関しては、Redmond らによると、髄液中の MHPG 濃度が健常者に対して躁状態の双極性障害で 40%程度高かったが、抑うつ状態では 10%程度高かったと報告²³しており、MHPG 濃度は脳活動の指標と考えることもできる。この点において、MHPG と左前頭前野の oxy-Hb が広範囲に正の相関を示したことと一致する所見である。

今回の結果は、サンプル数や各群の人口統計学的背景について統制されていない点、全被験者を対象としている点、年齢や身長、性別についても検討していない点で限定的であり、今後被験者数を増やして検討する必要がある。

c

E. 結論

健常者を含む 39 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。その結果、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左右前頭前野で有意な正

の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が前頭前野における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、前頭前野の NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

(参考文献)

- 1) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 501-511.
- 2) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 3) Matsuo K, Kato N, Kato T. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychological Medicine* 2002; 32: 1029-1037.
- 4) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia research* 2008; 99: 250-262.
- 5) Cui X, Bray S, Bryant DM, et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage* 2011; 54: 2808-2821.
- 6) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. New York: American Psychiatric Press, 1995.
- 7) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
- 8) Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 9: 1443-1447 (in Japanese with English abstracts).
- 9) Kalali A, Williams JBW, Kobak KA, Lipsitz J, Engelhardt N, Evans K, Olin J, Pearson J, Rothman M, Bech P. The new GRID HAM-D: pilot testing and international field trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5:S147-S148.
- 10) 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 (訳) : 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, 1991.
- 11) Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B, et al. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 201-219.
- 12) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
- 13) Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, et al. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 999-1010.
- 14) Swann AC, Secunda S, Davis JM, et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 396-400.

- 15) Little JT, Ketter TA, Mathé AA, et al. Venlafaxine but not bupropion decreases cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 285-289.
- 16) Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, et al. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 112-118.
- 17) Maas JW, Koslow SH, Katz MM, et al. Pretreatment neurotransmitter metabolite levels and response to tricyclic antidepressant drugs. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1159-1171.
- 18) Sher L, Carballo JJ, Grunebaum MF, A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 543-550.
- 19) Wieselgren IM and Lindström LH. CSF levels of HVA and 5-HIAA in drug-free schizophrenic patients and healthy controls: a prospective study focused on their predictive value for outcome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 81: 101-110.
- 20) Hsiao JK, Colison J, Bartko JJ, et al. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 606-614.
- 21) Lewine RR, Risch SC, Risby E, et al. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1189-1194.
- 22) Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T, et al. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1983; 9: 301-308.
- 23) Redmond DE Jr, Katz MM, Maas JW, et al. Cerebrospinal fluid amine metabolites. Relationships with behavioral measurements in depressed, manic, and healthy control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 938-947.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Koseki S, Noda T, Yokoyama S, Kunisato Y, Ito D, Suyama H, Matsuda T, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Nakazawa K, Yoshida S, Arima K, Suzuki S. (2013) The relationship between positive and negative automatic thought and activity in the prefrontal and temporal cortices: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *J Affect Disord*. 151(1):352-9.
- [2] Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Noda T, Obu S, Nakata Y, Higuchi T, Kunugi H. (2013) Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain. *J Psychiatr Res*. 47(10):1383-8.
- [3] Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H. (2013) Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a

- pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. Magn Reson Imaging. 31(6):990-5.
- [4] Kunugi H, Koga N, Hashikura M, Noda T, Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaka J, Kanemoto N, Higuchi T. (2013) Validation of computer-administered clinical rating scale: Hamilton Depression Rating Scale assessment with Interactive Voice Response technology--Japanese version. Psychiatry Clin Neurosci. 67(4):253-8.
- [5] Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Ikakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. (2013) Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. Hepatol Res. doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of print]
- [6] 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. (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage. 85 Pt 1:498-507.

【邦文雑誌】

- [1] 富岡大, 川崎真護, 岩波明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村將, 中込和幸 (2013) うつ病患者の NIRS による治療反応性と疾患鑑別への有用性 - 多施設における 2 時点検査の結果と診断変更症例の検討 - . MEDIX, 58: 4-9.
- [2] 山田麻紀, 亀井雄一, 野田隆政, 有馬邦正 (2013) 高照度光療法により睡眠覚醒リズムと抑うつ状態が改善した概日リズム睡眠障害の 1 例. 精神神経学雑誌 115(8): 901.

【総説】

- [1] 野田隆政, 樋口輝彦 (2013) 精神科における『うつ』の診断. 老年精神医学雑誌, 25(1):11-17.
- [2] 野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史 (2013) 特集 NIRS の臨床応用『気分障害』. 精神科, 23(4): 405-413.

【著書】

- [1] 野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史 (2013) 第 4 章 光トポグラフィー. 糸川昌成 (監) 「メンタル医療 - 原因解明と診断、治療の最前線 - 」, シーエムシー出版, 東京, pp50-58.
- [2] 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. 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, pp91-110.

2. 学会発表

【シンポジウム】

- [1] 野田隆政. ワークショップ「気分障害診断における光トポグラフィー検査の実際：その意義と課題」話題提供「光トポグラフィー検査入院の意義と今後」第 10 回日本うつ病学会総会, 小倉, 2013. 7.19

【一般演題】

- [1] 津村秀樹, 安藤久美子, 中澤佳奈子, 安藤久美子, 野田隆政, 岡田幸之. 事象関連電位を用いた衝動性の神経認知的機序に関する研究. 第 33 回日本社会精神医学会, 東京, 2014.3.20

【講演】

- [1] 野田隆政：うつ病から躁うつ病へ診断変更となった 1 例 - 診断補助としての NIRS の可能性 - . 第 12 回 Bipolar Disorder 研究会, 東京, 2013.11.30
- [2] 野田隆政：気分障害診断における光トポグラフィー検査の実際. Conference of