

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

総括研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

研究代表者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野・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（*NeuroImage* 85:498-507, 2014）。

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。

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）
榊原 英輔（東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教）
檀 一平太（自治医科大学医学部先端医療技術開発センター 准教授）
根本 清貴（筑波大学大学院人間総合科学研究科 精神病態医学分野 講師）
石井 礼花（東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教）
橋本 謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター 神経科学分野 教授）
鈴木 道雄（富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学分野 教授）
野田 隆政（国立精神・神経医療研究センター病院 医長）
山下 典生（岩手医科大学医歯学総合研究所 助教）
大溪 俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構 准教授）
福田 正人（群馬大学大学院医学系研究科 神経精神医学分野 教授）

A. 研究の概要

(1) 研究目的

精神医療分野で初めての先進医療「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」(近赤外線スペクトロスコピー NIRS) について、精神疾患の早期診断に有用な検査システムを構築し、診療における補助検査として実用化することを目的とした。

(2) 研究方法

気分障害・統合失調症・発達障害を対象に、NIRS 検査結果と臨床症状・薬物反応性・治療経過との関連、およびその背景をなす脳構造・脳機能を MRI・事象関連電位 ERP・生体物質血中濃度により検討した。研究は、各施設で倫理委員会や臨床試験委員会の承認を得たもので、被検者からは十分な説明のうえで文書による同意を得た。

(3) 研究結果および考察

1) NIRS の基礎について

頭皮上の NIRS 測定位置を MRI 画像に対応づけるさまざまな方法を網羅する理論的体系化を実施し、NIRS 計測位置を 5 分程度で標準脳に対応させる方法を実用化した (Tsuzuki ら *NeuroImage* 2014)。

NIRS データへの皮膚血流の影響を fMRI との同時測定を用いて検討し、oxy-Hb と BOLD の相関が前頭前野で $r=0.65$ であったことから、NIRS データは

脳血液量を反映していると考えられた (Sato ら *NeuroImage* 2013)。

健常者における NIRS データは左前頭前野において QOL と正の相関を示した (Satomura ら *Social Neurosci* 2013)。

2) 気分障害について

大うつ病の NIRS データは健常者と比較して積分値 (振幅) は小さいが初期変化 (傾き) には差がなく、GAF で評価した社会生活機能との正の相関を腹外側前頭前野で認めた (Kinou ら *Schizophr Res* 2013)。

ATQ-R で評価した positive な自動思考が乏しい大うつ病患者は右上側頭部の賦活が大きく左背外側前頭前野の賦活が小さかった (Koseki ら *J Affect Disord* 2013)。

先進医療の NIRS 検査の時点で SCID により大うつ病と診断された症例を 1.5 年追跡すると、双極性障害への診断変更例では NIRS 積分値が大きく重心値が遅れており、双極性障害のデータと類似していた (Satomura ら *BESETO* 2013 で発表)。

3) 統合失調症について

統合失調症の NIRS データは、健常者と比較して積分値 (振幅) と初期変化 (傾き) がともに小さく、GAF で評価した社会生活機能との正の相関を前頭極周辺で認めた (Kinou ら *Schizophr Res* 2013)。

慢性期の患者において左右側頭部で精神病未治療期間 DUP との負の相関を認めた (Chou ら *Prog Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014)。

会話中の脳活動が測定可能で、左右側頭部で陰性症状と負の相関を示した (Takei ら *J Psychiatr Res*

2013)。統合失調症の治療評価と病状予測に有用である可能性について総説した (Koike ら *Front Psychiatry* 2013)。

4) 発達障害について

成人の自閉症スペクトラム障害の抑制課題における NIRS データは成人 ADHD より左腹外側前頭前野で小さく、81.4% で判別できた (Ishii-Takahashi ら *NeuroImage Clin* 2013)。小児 ADHD において methylphenidate 単回投与前の NIRS データが小さく、投与後のデータが大きいほど 1 年後の治療効果が大きかった (Ishii-Takahashi ら WFSBP2013 で発表)。

5) 鑑別診断における有用性について

先進医療の課題における NIRS データを決定する要因を双生児について検討すると、左前頭極と右背外側前頭前野での遺伝要因の寄与率が約 70% であった (Sakakibara ら *NeuroImage* 2013)。先進医療の課題における NIRS データをアルファベット言語圏のデータと比較し、疾患診断に用いられる前頭部のデータに差がないことを示した (Dan ら *Brain Lang* 2013)。精神疾患 673 名・健常者 1,007 名を対象とした 7 施設共同研究において、先進医療の課題における NIRS データを自動解析した 2 つのパラメータを用いることで、抑うつ状態を示す大うつ病性障害の 74.6%、双極性障害・統合失調症の 85.5% を正しく鑑別できた (Takizawa ら *NeuroImage* 2014)。この成果は報道発表を行い、読売新聞 (2013.9.5.) 日経産業新聞 (2013.6.21.) などで報道された。

6) NIRS データの背景について

NIRS 所見の背景をなす脳基盤につい

て、以下の検討を行った。脳構造：脳画像解析ソフトウェアの標準である SPM を拡張したプログラム iVAC を開発し、MRI データを用いた統合失調症と健常者との判別を多施設で行い、感度 70~88%、特異度 70~73% でであった (Nemoto ら WFSBP2013 で発表)。脳機能：精神病発症ハイリスク ARMS のミスマッチ陰性電位 MMN は、後に統合失調症へ移行した群で小さかった (Higuchi ら *PLoS ONE* 2013)。物質基盤：うつ病における NIRS データは脳脊髄液の MHPG と正の相関を示した。うつ病の血中 BDNF 濃度は、前駆体は差がないが成熟型は低下しており、統合失調症では陰性症状と成熟型が正の相関を示した (Niitsu ら *Psychiat Res* 2014)。

(4) まとめ

1) 達成度について

NIRS の技術的基礎について検討を行い、気分障害・統合失調症・発達障害の診断、重症度・病態・薬効の評価、発症・予後・診断変更の予測などに NIRS データが有用であることを示したうえで、

多施設共同研究において先進医療でもちいられる NIRS データがうつ状態の鑑別診断補助の有用性を示すことができ、

さらにその脳基盤についての検討も開始し、それらの結果を論文として公表することで「実用化研究」の目的を概ね達成できた。

2) 研究成果の学術的意義について

精神疾患を対象とした NIRS 研究の英文原著論文の 2/3 以上 (136 編のうち 93 編) が日本人研究者によるものであり、

研究として日本から世界に発信できる分野である。また、小型で非侵襲な装置という簡便性と、実際の生活場面に近い状況で脳機能を検査できるという現実性という NIRS の利点を生かして、研究成果を臨床検査として実用化する試みは、translational research の一例として位置づけられる。

3) 研究成果の行政的意義について

NIRS 検査を診断や治療の補助に用いて臨床診察を補うことで、診断の精度が高まり治療の評価が容易になることをしばしば経験する。そのような個々の治療の改善は、社会全体としては国民のこころの健康の向上と医療費の削減に役立つ。また、脳機能を可視化して示すことで、患者・家族が納得のしやすい精神医療の実現に寄与できる。さらに、精神医療分野で唯一の先進医療である NIRS は、今後発展する精神疾患についてのバイオマーカー実用化のモデルとしての役割を担っている。本研究等の成果にもとづき、2014.1.の中医協において NIRS 検査は2014 年度より保険収載されることとなった。

4) NIRS 検査の普及と均質化

NIRS 検査の標準化や普及と質の担保に向け、国立精神・神経医療研究センター病院が開催している検査法についての「第4回 光トポグラフィー講習会」、データ判読についての「第3回 光トポグラフィー判読セミナー」、先進医療の経験共有のために「第1回 光トポグラフィー先進医療ワークショップ」に講師として協力している。

B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察

(1)NIRS 研究 (分担：榊原)

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。

(2)NIRS 研究 (分担：野田)

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。

(3)NIRS 研究 (分担 : 石井)

成人の NIRS 検査の適応については、繰り返し検査の妥当性が検証されているが、子どもの NIRS 検査については、まだ繰り返し検査の妥当性の検証は行われていない。そこで、今回我々は、定型発達児の

NIRS 計測の繰り返し測定の妥当性を検討した。さらに、NIRS 検査によって、小児 ADHD の薬物療法において第一選択薬として承認されている MPH の継続内服後の効果を予測できるかどうかの検証を、4~8 週後、および 1 年後の治療において検討した。

(4)NIRS 研究 (分担 : 檀)

小児注意欠陥多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD) の注意機能障害に対するメチルフェニデート (MPH) の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証した。ADHD の治療薬である、メチルフェニデート除放剤 (MPH) 服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、注意機能課題 (Odd ball 課題) 遂行時に fNIRS 解析を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。右前頭前野の脳機能変化は、ドーパミン系回路である mesocortical pathway に作用したと考えられた。fNIRS により認められた小児 ADHD の右前頭前野機能不全は、ADHD における注意機能障害の病態特性を示すバイオマーカーとなり、治療薬である MPH の薬理効果の指標となりうると示唆された。

示唆された。

(5)NIRS 研究 (分担：大溪)

精神科臨床の中で NIRS 検査法が有益な生物学的指標となるかどうか検討する目的で、語流暢性課題遂行中の前頭部における NIRS 波形パターンについて疾患横断的な検討と治療経過の中で見られる変化を縦断的に追跡した検討を行った。疾患横断的検討では、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価、検査時の PANSS を用いた状態像の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。双極性障害の状態像に注目した検討では、軽躁状態の方が抑うつ状態よりも語流暢性課題中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がそうでない時よりも脳活動の賦活が大きくなることが確認され、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、双極性障害患者と大うつ病性障害患者を対象として、測定間隔を約 6 か月間に統制した条件下で NIRS 波形と社会適応の変化を縦断的に検討した研究では、課題中の賦活の大きさの変化と社会適応の変化の間に正の相関が見られ、NIRS 波形の縦断的变化が社会適応の客観的な指標となる可能性が示唆された。

これらの結果から、NIRS 検査で得られた波形パターンによる分類を精神疾患の診断補助として用いる際にいくつかの要因を考慮することにより精度を向上させられることや、NIRS 波形の変化が治療経過における状態評価や社会適応の評価の補助としても有用な指標となる可能性が

(6)NIRS 研究 (分担：福田)

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 *et al.*: *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。

(7)MRI 研究 (分担：山下)

NIRS 所見の背景にある脳構造変化を明らかにするための試みとして平成 25 年度に開発した全脳の客観的脳容積評価手法を発展させ、脳体積に影響を与える年齢や性別などの因子を数学的に調整した

上で個別症例の脳体積の異常度を算出するソフトウェアプログラムを開発し、ウェブ上に公開した。

(8)MRI 研究 (分担：鈴木)

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。

(9)MRI 研究 (分担：根本)

統合失調症では軽度ではあるものの、上側頭回、前頭葉内側面、海馬などに萎縮が認められることが明らかとなっている。統合失調症に特徴的な形態萎縮が認められるのであれば、MRI を用いた統合失調症の鑑別診断が可能となる。しかし、臨床で簡便に使うことのできるツールは開発されてこなかった。このため、本研究では統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を行ってきた。昨年度に引き続き、今年度は施設間差補正も視野にいれた統計解析を行った。その結果、シンプルな指

標を用いても異なる施設の統合失調症患者を ROC 解析にて AUC0.77-0.87 程度で判別することができた。

(10)ERP 研究 (分担：住吉)

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。

(11)血中物質研究 (分担：橋本)

以前、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。

E. 結論

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」のさらなる実用化を図るため、標準化した検査法とデータ解析法を書籍『NIRS 波形の臨床判読 - 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』としてまとめるとともに、国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院が開催する「NCNP 光トポグラフィー講習会」、「NCNP 光トポグラフィー判読セミナー」、「NCNP 光トポグラフィー検査先進医療ワークショップ」に講師として協力した。

こうして標準化された検査法について、全国 7 施設的双極性障害・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。この結果をもとに、先進医療の検査は「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。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（英文原著論文に限定）

- [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.
- [8] Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. (2014) Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 38(3-4):153-160.
- [9] Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T. (2014) Network analysis for motives in suicide cases: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(4):299-307. doi: 10.1111/pcn.12132.
- [10] 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]
- [11] 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]
- [12] 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.
- [13] 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 near-infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:508-17.
- [14] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:518-26.
- [15] Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K. Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:527-34.
- [16] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage.* 2013 Dec;83:158-73.

- [17] Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Nov 22;49C:63-69
- [18] Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-Infrared Spectroscopy in Schizophrenia: A Possible Biomarker for Predicting Clinical Outcome and Treatment Response. *Front Psychiatry*. 2013 Nov 14;4:145. Review.
- [19] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2-3):459-67.
- [20] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin*. 2013 Oct 26;4:53-63.
- [21] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K. Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2013 Sep;47(9):1240-6.
- [22] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Yokoyama K, Kano Y, Kamio Y . A cognitive-behavioral intervention for emotion regulation in adults with high-functioning autism spectrum disorders: study protocol for a randomized controlled trial . *Trials*, 14:231, 2013
- [23] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*. 150(2-3):459-67, 2013.
- [24] Saito Y, Suga M, Tochigi M, Abe O, Yahata N, Kawakubo Y, Liu X, Kawamura Y, Sasaki T, Kasai K, Yamasue H. Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. *Soc Cogn Affect Neurosci*. In press.
- [25] Kuwabara H, Yamasue H, Koike S, Inoue H, Kawakubo Y, Kuroda M, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Kano Y, Kasai K. Altered Metabolites in the Plasma of Autism Spectrum Disorder: A Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectroscopy Study. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e73814. doi: 10.1371/journal.pone.0073814.
- [26] 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)
- [27] Takahashia T, Malhi GS, Nakamura Y,

- Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [28] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, Kunimoto 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)
- [29] 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)
- [30] 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
- [31] 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
- [32] 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
- [33] 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
- [34] 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
- [35] 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
- [36] 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
- [37] 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
- [38] 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
- [39] 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
- [40] 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
- [41] 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
- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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
- [45] 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
- [46] Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013) Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [47] Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M. (2014) Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [48] Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Okazaki Y, Kasai K. (2014) Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, in press.
- [49] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of

- methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS. *Neurophotonic*. 2014; in press
- [50] Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; in press
- [51] Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G. Referential framework for transcranial anatomical correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. *Neuroscience Research*. 2014; in press.
- [52] Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85(1), 92-103.
- [53] Dan H, Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126, 208-216.
- [54] 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]
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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. *Hepato Res*. doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of

- print]
- [60] 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
- [61] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin1A receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- [62] 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
- [63] 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
- [64] 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
- [65] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [66] 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
- [67] Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT1A receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- [68] 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
- [69] 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
- [70] 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
- [71] 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
- [72] 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)

- [73] Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [74] 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)
- [75] 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)

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)。