

201317041B

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

NIRSを用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究  
（課題番号 H23-精神-一般-002）

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 正 人

（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野）

平成26（2014）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

NIRSを用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究  
(課題番号 H23-精神-一般-002)

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 正人

(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成26(2014)年 3月

# 目 次

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| I. 総括研究報告                           |             |
| 研究代表者 福田正人-----                     | 1           |
| II. 分担研究報告                          |             |
| 1. 精神疾患の早期診断に有用なNIRS検査法の標準化と普及----- | 3 1         |
| 福田 正人                               |             |
| 2. 神経認知機能を用いた精神病の早期診断-----          | 4 7         |
| 住吉 太幹                               |             |
| 3. 精神疾患の臨床病期に有用なNIRS検査法の標準化-----    | 5 4         |
| 榊原 英輔                               |             |
| 4. NIRSデータと脳構造の対応の確立-----           | 7 2         |
| 檀 一平太                               |             |
| 5. 形態MRIを用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発-----   | 8 3         |
| 根本 清貴                               |             |
| 6. 発達障害患者へのNIRS検査法の適用-----          | 9 0         |
| 石井 礼花                               |             |
| 7. 精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究-----       | 1 0 8       |
| 橋本 謙二                               |             |
| 8. 統合失調症の進行性脳構造変化とMRIの臨床診断への応用----- | 1 1 7       |
| 鈴木 道雄                               |             |
| 9. 気分障害のNIRSを用いた評価に関する研究-----       | 1 3 0       |
| 野田 隆政                               |             |
| 1 0. MRIによる脳構造変化の検討-----            | 1 4 7       |
| 山下 典生                               |             |
| 1 1. 脳画像検査の臨床応用の可能性についての研究-----     | 1 5 2       |
| 大溪 俊幸                               |             |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                 | ----- 1 6 3 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷                     | ----- 2 0 1 |

# I. 総括研究報告

## NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

研究代表者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野・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）  
西村 幸香（東京大学医学部附属病院精神神経科 特任助教）  
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）  
滝沢 龍（東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 助教）  
川久保 友紀（東京大学大学院医学系研究科 こころの発達医学 助教）  
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「光本研究は、精神医療分野で初めて先進医療に承認された光トポグラフィー検査（近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy NIRS）を用いて、精神疾患の早期診断に有用な脳画像検査システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

精神疾患の診断と治療は、臨床症状とその経過にもとづいて行なわれる。こうした精神現象の詳細な観察にもとづく診断と治療には、いくつかの限界が指摘されている。代表的なものとして、第一に客観性や定量性の保証が難しいこと、第二にそのため診断や治療の根拠を当事者や家族が納得しやすい形で示しにくいこと、第三に「症状を認めてから診断する」ために診断も治療も遅れがちにならざるを得ないこと、が挙げられる。

精神疾患においても早期診断と早期治療が症状の回復と予後を改善することは実証されてきているので、症状が典型的にならない段階であっても精神疾患の早期診断に有用で、しかも客観性と定量性を備えており、したがって当事者や家族が理解し納得しやすいような臨床検査が実現できれば、精神疾患の速やかな回復

と予後の改善に寄与できると考えられる。申請者は、平成20～22年度に本研究事業を実施し、統合失調症など精神病性障害において臨床病期の初期から NIRS や MRI などの脳画像に所見を認めることを明らかにし、NIRS についての成果を書籍『精神疾患と NIRS』としてまとめた。これらの成果をさらに発展させ、精神疾患の早期診断に有用な検査システムを診療場面において実用化することを目指す。

精神疾患についての NIRS 研究は、英文原著論文の2/3が日本人研究者によるもので、日本が情報を発信できる状況にある。光を用いるため侵襲性がなく、小型で比較的安価な装置で検査ができるという特徴は、診療場面における有用な臨床検査としての可能性を示しており、また座位など自然な状態の脳機能を検討できる点で精神疾患に適した検査法である。こうした NIRS の特徴を生かして、世界に先駆けて早期診断に有用な臨床検査を実現しようとする点が、本研究の独創的な点である。

### (2) 期待された成果

光トポグラフィー検査を、診療場面における日常的な臨床検査として診断の補助に実用化できると、精神疾患の早期診断に有用なものとなると考えられる。それにより、以下のような点が成果として期待できる。

(1) 早期診断とそれにもとづく早期治療が可能となることで、症状が重症化するに到らず、回復が速やかになり、予後が改善される [早期診断・早期治療の実現による治療の向上]。

(2) 臨床症状が典型的にまで到らない段階でも診断の正確さが増すことで、臨床病期の早期においても確定診断をくだしやすくなり、また誤診が減少する [病初期における診断の確実性の向上]。

(3) 臨床病期の早期における治療について、標準化を図りその質を向上させるうえで、ひとつの手がかりを提供できる [病初期における治療の質の向上]。

(4) 当事者や家族が診断を理解し治療に納得するうえでの根拠となり、疾病の理解や受容が促進され、治療目標の設定がより病状に即したものになるなど、当事者中心の医療の推進に資する [当事者中心の精神科医療の実現]。

(5) 以上のことを通じて、精神医療の適切化・標準化・効率化が推進され、当事者中心のより良い医療の実現に資するものとなり、これらのことを通じて、結果として医療費の削減にも資するものと考えられる [精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与]。

### **(3) 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。

### **(4) 研究結果および考察**

#### **1) NIRS の基礎について**

①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 (*Neurosci Res* 72:163-71, 2011, Tsuzuki ら *NeuroImage* 2014)。

②NIRS 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)。先進医療で用いられる言語流暢性課題では、NIRS データの少なくとも 50%程度は脳由来であることを示し (第 14 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 2012.7.)、皮膚圧迫法を用いてほとんどが皮膚由来であるとした *NeuroImage* 論文(2011)の結果とは一致しないことを明らかにした。

③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**

①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、②大うつ病性障害患者 30 例について、NIRS データと臨床症状との関連を検討し、ハミルトンうつ病評価尺度の合計得点と右背外側前頭前野の NIRS データの間に負の相関、特に精神運動制止得点と右前頭～側頭部

の NIRS データの間に負の相関を認め (Noda ら *J Psychiat Res* 2012)、③GAF 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)。④ATQ-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)。⑤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

①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、②GAF 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)。③発症年齢が若いほど右前頭葉背外側の NIRS データが小さいことから、右前頭葉が発症機構と関連することを示唆され (Koike ら *Clin Neurophysiol* 2011)、④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)。⑤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)。⑥初回エピソードの統合失調症 19 例について、0, 6, 12 か月の時点で臨床評価と NIRS 測定を行い、0 か月の NIRS データが 6 か月と 12 か月の GAF 得点を予測する、6 か月の NIRS データが 12 か月

の GAF 得点を予測する、という結果が得られ、NIRS データが半年～1 年後の予後を予測できる可能性が示唆され (第 42 回日本臨床神経生理学会 2012.11.)、⑦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

①10 歳前後の定型発達児と 20 歳代後半の成人の NIRS データを比較して、年齢・性別により発達に伴う変化に違いが認められることを明らかにし (*PLoS ONE* 6:e25944, 2011)、②小児の ADHD 患者を対象に、衝動性と関連する Go/Nogo 課題を用いた NIRS 測定を行い、methylphenidate 投与により課題成績が向上するとともに右前頭前野の NIRS 振幅の増大を認め、methylphenidate への反応性予測や薬効評価に利用できる可能性を示した (Monden ら *Clin Neurophysiol* 2012, *NeuroImage: Clinical* 1:131-140, 2012)。②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)。②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 *WFSBP*2013 で発表)。

### 5) 鑑別診断における有用性について

①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)。②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)。③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。①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% であった (Nemoto ら WFSBP2013 で発表)。②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)。③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)。

## (5) まとめ

### 1) 達成度について

①NIRS の技術的基礎について検討を行い、②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、③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、④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 検査の普及と均霑化

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。

#### (6) 光トポグラフィー検査の保険収載

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) 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、常勤の医師が配置されていること。

(4)常勤の臨床検査技師が配置されていること。

(5)当該療養に用いる医療機器について、適切に保守管理がなされていること。

(6)精神科電気痙攣療法(マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔を行うものに限る。)を年間5例以上実施していること。

(7)国立精神・神経医療研究センターが実施している所定の研修を終了した常勤の医師が1名以上配置されていること。

(8)当該療法の実施状況を別添2の様式26の3により毎年地方厚生局長等に報告していること。

2. 適合していない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こととなる施設基準 施設共同利用率について別添2の様式26の2に定める計算式により算出した数値が100分の20以

上であること。

3. 届出に関する事項 光トポグラフィ一の施設基準に係る届出は、別添2の様式26の2を用いること。

## B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察

### (1)NIRS 研究 (分担：西村・榊原・滝沢)

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、その方法は未確立である。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。双生児研究の手法を用いた NIRS の研究では、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、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断された患者群、統合失調症の発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の NIRS 測定を行い、患者の転帰をフォローしたところ、全体としては重症度や機能レベルの改善が認められた一方で、前者の一部では双極性障害への診断移行が見られ、後者の一部では初発精神病エピソードの発症が見られた。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、統合失調症を発症

した者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較したところ、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 (NIRS) はうつ症状の鑑別診断補助として 2014 年 4 月に保険適応されたが、病状と NIRS との関連についての有用性を示した報告はなく、本研究ではうつ病の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

MDD 患者 30 名を対象に HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値とを検討したところ、右背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) に相当する CH25 において有意に負の相関を示した ( $\rho = -0.56, P = 0.002$ )。

MDD において限定的ではあるが、NIRS が病状評価ツールとして有用であることが示されたことで、治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測といった精神科で期待されている客観的ツールとしての有用性の検討が可能となる。また、双極性障害の早期診断の可能性が示された。

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。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：川久保・石井)

成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少なくない。そこで、本研究では、発達障害の診断補助検査として NIRS 検査を用いるため、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、抑制課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。さらに、発達障害は幼児期に発症することを考えると、診断補助検査として成立させるためには、成人期だけでなく、小児期においても実施可能な検査であることが必要である。そこで、これまで成人を対象に実施されてきた NIRS 検査を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した。また、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、また MPH の継続内服が脳機能へ及ぼす影響について検討した。

#### (4)NIRS 研究 (分担：檀)

本研究では、注意欠陥多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD) 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。第一段階では、ADHD の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる実行・抑制機能を反映する Go/NoGo 課題遂行時の脳血流動態変化を、MPH 内服前後で fNIRS を用いて評価可能であるかどうかを検討した。fNIRS 計測においては、MPH 内服前後で、右中前頭回/下前頭回の境界領域において、有意な oxy-Hb 信号の上昇が観察された。fNIRS 計測は、3 時間以内かつ 1 日の通院で実施可能であり、ADHD 時における MPH 投与効果について生物学的指標を用いて客観的に確認する上で有用な手法と考えられた。第二段階では、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、Go/NoGo 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。第三段階では、ADHD の注意機能障害に対する MPH の薬理効果を検証した。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。上記の全対象者において、解析離脱率は 0% であった。これらの結果から、fNIRS を用いた本解析系は、小児 ADHD の発症時期に評価可能であり、実行機能課題・注意課題遂行時に確認される右前頭前野の機能不全は、治療効果の面で客観的評価マーカーの候補となりうると示唆された。

#### (5)NIRS 研究 (分担：大溪)

脳画像検査が治療経過の中で診断や状態評価の客観的な指標となるかどうか検討する目的で統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害の脳形態と脳機能を測定し、疾患横断的な検討と同一被験者における変化を追跡した縦断的検討を行った。

統合失調症患者群、双極性障害患者群、健常者群の脳構造の比較では、関心領域の体積と大脳皮質厚を用いることにより初発統合失調症患者と健常者は判別率が男性で 87%、女性で 81% であった。また、統合失調症患者群と双極性障害患者群の大脳皮質厚と皮質下関心領域の体積をそれぞれ健常者群と比較すると、両疾患でいくつかの共通した変化が見られたが、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると、統合失調症患者群で脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮

質厚の減少などが見られた。これらの結果から、関心領域の体積や大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用でききる可能性が示唆されたが、統合失調症と双極性障害の鑑別診断のためには疾患特異的な変化に注目した研究だけでなく、両疾患を直接比較した研究による知見が必要であることが明らかになった。

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害を対象とした脳機能の疾患横断的研究では、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、語流暢性課題中の脳活動の賦活の大きさの縦断的な変化と社会適応の変化の間に正の相関が見られ、NIRS 波形の縦断的な変化が社会適応の生物学的な指標となる可能性が示唆された。

これらの研究による成果から、脳画像検査が精神疾患の診断補助としてだけでなく、治療経過における状態評価の補助としても有用である可能性が示唆された。

## (6)NIRS 研究 (分担：福田)

精神医療分野における初めての先進医療「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」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。

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、これまで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。具体的には、最初に日本人の20代~30代の統合失調症患者に特徴的な関心領域を抽出し、その領域から得られる指標を用いての判別能を検討した。次に、臨床でも使いやすいようにユーザーインターフェイスも考慮したツールボックスの開発を行った。その後、汎用性および診断精度を高めるためにより多くのデータセットから関心領域およびノーマルデータベースを作成し直した。その結果、関心領域の中で健常者に比べて萎縮している領域の占める割合に着目することで、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) 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。さらに、converters 群の RON

振幅 non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。次に dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いて行い、FES と NC 間で比較した。結果として、dMMN の振幅および側頭葉の LORETA 電流密度について、NC>FES 患者の有意差を認めた。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)

メタ解析より、脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) が、うつ病の血中バイオマーカーとして有用であることが報告された。本研究において、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た。また血清中 proBDNF 濃度は両群で差は無かった。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、逆に、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加することを見出した。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] Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Keneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K. (2011) Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. PLoS ONE 6, e20469.
- [2] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N.,



- Hamazaki, K., Hamazaki, T. and Hashimoto, K. (2011) Potential role of BDNF in omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress after accidental injury: An open-labeled pilot study. *Psychother. Psychosom.* 80: 310-312.
- [3] Hashimoto, K. (2011) The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1558-1568.
- [4] Matsuzawa, D. and Hashimoto, K. (2011) Magnetic resonance spectroscopy study of antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxi. Redox Sig.* 15, 2057-2065.
- [5] Tadokoro, S., Kanahara, N., Kikuchi, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011) Fluvoxamine prevents onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder. *Ann. Gen. Psychiatry* 10, 26.
- [6] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Nakazato, M., Asano, M., Kimura, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011). Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1836-1840.
- [7] Kishimoto, A., Kaneko, M., Gotoh, T. and Hashimoto, K. (2012). Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Biol. Psychiatry* 71, e7-e8.
- [8] Niitsu, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairments in neuropsychiatric disease. *Curr. Pharm. Des.* 18, 875-883.
- [9] Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2012) Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 8, 140-150.
- [10] Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., Niitsu, T., and Iyo, M. (2012). Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in Eating Disorders (ED). *IUBMB Life* 64, 355-361.
- [11] Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects. *Open Clin. Chem. J.* 5, 7-12.
- [12] Ishima, T., and Hashimoto, K. (2012). Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP3 receptor. *PLoS One* 7, e37989.
- [13] Hashimoto, K. (2012). A BDNF Val66Met polymorphism and ketamine-induced rapid antidepressant action. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 59-60.
- [14] Wang, W., Fu, W., Wu, J., Ma, X.C., Sun, X.L., Huang, Y., Hashimoto, K., and Gao, G.G. (2012). Prevalence of PTSD and depression among the junior middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China. *PLoS ONE* 7, e41665.
- [15] Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012).

- Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
- [16] Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
- [17] Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
- [18] Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
- [19] Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
- [20] Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
- [21] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
- [22] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.

- [27] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [28] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.
- [29] Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Keneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K. (2011) Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS ONE* 6, e20469.
- [30] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hamazaki, T. and Hashimoto, K. (2011) Potential role of BDNF in omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress after accidental injury: An open-labeled pilot study. *Psychother. Psychosom.* 80: 310-312.
- [31] Hashimoto, K. (2011) The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1558-1568.
- [32] Matsuzawa, D. and Hashimoto, K. (2011) Magnetic resonance spectroscopy study of antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxi. Redox Sig.* 15, 2057-2065.
- [33] Tadokoro, S., Kanahara, N., Kikuchi, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011) Fluvoxamine prevents onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder. *Ann. Gen. Psychiatry* 10, 26.
- [34] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Nakazato, M., Asano, M., Kimura, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011). Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1836-1840.
- [35] Kishimoto, A., Kaneko, M., Gotoh, T. and Hashimoto, K. (2012). Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Biol. Psychiatry* 71, e7-e8.
- [36] Niitsu, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairments in neuropsychiatric disease. *Curr. Pharm. Des.* 18, 875-883.
- [37] Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2012) Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 8, 140-150.
- [38] Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., Niitsu, T., and Iyo, M. (2012). Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in Eating Disorders (ED). *IUBMB Life* 64, 355-361.
- [39] Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects. *Open Clin. Chem. J.* 5, 7-12.
- [40] Ishima, T., and Hashimoto, K. (2012). Potentiation of nerve growth

- factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP3 receptor. *PLoS One* 7, e37989.
- [41] Hashimoto, K. (2012). A BDNF Val66Met polymorphism and ketamine-induced rapid antidepressant action. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 59-60.
- [42] Wang, W., Fu, W., Wu, J., Ma, X.C., Sun, X.L., Huang, Y., Hashimoto, K., and Gao, G.G. (2012). Prevalence of PTSD and depression among the junior middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China. *PLoS ONE* 7, e41665.
- [43] Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
- [44] Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
- [45] Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
- [46] Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
- [47] Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
- [48] Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
- [49] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
- [50] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [51] 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.
- [52] 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