

- metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.
- [53] 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.
- [54] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funä, 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.
- [55] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [56] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.
- [57] Suga M, Uetsuki M, Takizawa R, Araki T, Kasai T. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(7):672-675.
- [58] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental Changes of Prefrontal Activation in Humans: A Near-Infrared Spectroscopy Study of Preschool Children and Adults. *PLoS ONE.* 2011,6(10): e25944.
- [59] Arai M, Koike S, Osima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(6):606-607.
- [60] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 2011, 132(1):54-61.
- [61] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2011, 122(8):1533-40.
- [62] Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res.* 2011, 1370:194-203.
- [63] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 2013, 143(1):116-124.
- [64] 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]
- [65] 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]
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.

- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] Sumiyoshi, C., Kawakubo, Y, Suga, M., Sumiyoshi, T., Kasai, K. Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 69, 252-257, 2011.
- [77] Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N. Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 1187-1193, 2011.
- [78] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122:1533-1540. 2011.
- [79] Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE* 6(10): e24929. doi:10.1371/journal.pone.0024929, 2011
- [80] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS ONE* 6(10): e25944. doi:10.1371/journal.pone.0025944, 2011
- [81] Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T. Parental Age and Assisted Reproductive Technology in Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome in a Japanese Population. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2012; 6:1: 500-507.
- [82] Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 37(2):270-5, 2012.
- [83] Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunitatsu A, Kawakubo Y, Matsuzak H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashit Y, Kasai K, Yamasue H. Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS ONE* 7(6): e39561. doi:10.1371/journal.pone.0039561, 2012.
- [84] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y,

- Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e178; doi:10.1038/tp.2012.108.
- [85] Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/acps.12034.
- [86] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- [87] 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;15: 85:518-526.
- [88] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. (Ishii-Takahashi A) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014;15:85:498-507.
- [89] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, 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;85:1:508-17.
- [90] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, 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*. 2013.26;4:53-63
- [91] 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
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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, Ozaki 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)
- [96] Takahashi T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [97] 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)
- [98] 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)
- [99] 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
- [100] 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
- [101] 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
- [102] 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
- [103] 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
- [104] 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
- [105] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirokawa T, Munosue 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
- [106] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munosue T, Hirokawa 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
- [107] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirokawa T, Munosue 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
- [108] 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
- [109] 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
- [110] 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
- [111] 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
- [112] 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
- [113] 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
- [114] 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
- [115] 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
- [116] Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 233-238, 2012
- [117] Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* 38: 552-560, 2012
- [118] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- [119] Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 84-87, 2012
- [120] Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- [121] Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
- [122] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
- [123] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H, Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., and Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 186: 23-27, 2011.
- [124] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [125] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.

- [126] Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
- [127] Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 132(1):54-61.[DOI:10.1016/j.schres.2011.07.014]
- [131] Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res.* 132(2-3):183-9 [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.006]
- [132] Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M. (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One.* 6(6): e21047. [DOI:10.1371/journal.pone.0021047]
- [133] 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.
- [134] Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., and Soya, H. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiology of Aging.* 2012; 33(11), 2621-32
- [135] Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language.* 2012; 121(3), 185-93
- [136] Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E., Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami. *PLoS ONE.* 2012; 7(2), e31014

- [137] Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I. Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*. 2012; 72(2), 163-71
- [138] Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical Neurophysiology*. 2012; 123, 1147-1157.
- [139] Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhtur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Taga, G. Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing. *Human Brain Mapping*. 2013; 34(3), 543-565
- [140] Okamoto M, *Dan I. Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013; 24(3) 247-55
- [141] Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, Dan I, Kawamoto K. Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012; 12: 104
- [142] Monden Y, Dan H, Nagashima M, *Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2012; 1(1) 131-40
- [143] Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage*. 2012; 62(3): 1999-2006
- [144] 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. *Neurophotonics*. 2014; in press
- [145] 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
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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]
- [150] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x]
- [151] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE*, in press.
- [152] Kaido T, Noda T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Nakai T, Nabatame M, Tani M. (2011) Titanium alloys as fixation device material for cranioplasty and its safety in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 27(1):e27-8.
- [153] Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T. (2012) Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 46(7):905-12.
- [154] 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.
- [155] 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.
- [156] 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.
- [157] 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.
- [158] 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]
- [159] 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.
- [160] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.
- [161] 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., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.
- [162] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. : LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.
- [163] Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N.: Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012
- [164] Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT1A agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- [165] Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* 46:622-9, 2012
- [166] Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *Journal of Psychopharmacology* 26:1283-1284, 2012
- [167] 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
- [168] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin1A receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- [169] 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
- [170] Uehara T, Sumiyoshi T, Seo T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M.: T-817MA, but not haloperidol and risperidone, restores parvalbumin-positive γ -aminobutyric acid neurons in the prefrontal cortex and hippocampus of rats transiently exposed

- to MK-801 at the neonatal period. *ISNR Psychiatry* 2012:947149, 2012
- [171] 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
- [172] 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
- [173] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [174] 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
- [175] Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT_{1A} receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- [176] 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
- [177] 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
- [178] 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
- [179] 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)
- [180] 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
- [181] Sumiyoshi T.: Serotonin_{1A} receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [182] 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)
- [183] 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)
- [184] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and

treatment response. In: Ritsner M. (Ed). Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders; Vol III, Springer, New York, 2011, pp.135-148

- [185] Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). Schizophrenia Research: Recent Advances. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp. 291-319
- [186] Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). Schizophrenia in the 21st Century. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
- [187] Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). Neuroendocrinology and Behavior. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
- [188] Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T: The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
- [189] Uehara T, Sumiyoshi T: Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia. In Atta-Ur-Rahman Ed, eBook series: Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders. Bentham Science Publishers, 2013, 00.135-148
- [190] Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price

LH (Eds). Encyclopedia of Psychopharmacology, Second Edition. Springer, (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「疾患判定支援システム（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 4518281 号，2010.5.28.）が、中国（第 ZL200680020678.9 号，2012.10.31.）およびアメリカ（第 US8386192B 号，2013.2.26.）で成立した。また、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）。

Ⅱ. 分担研究報告

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 精神疾患の早期診断に有用な NIRS 検査法の標準化と普及

分担研究者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・教授）

研究要旨

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。

A. 研究目的

(1)精神疾患についての脳画像検査の現状

精神疾患の診断と治療は、基本的には臨床症状にもとづいて行われている。CT・MRI・SPECT・NIRS などの脳画像検

査は、診療においては脳器質性精神疾患を除外することを目的に実施されることが多い。

いっぽう研究においては、統合失調症を始めとする精神疾患について脳画像検査でさまざまな所見が認められることが

明らかとなってきた。例えば統合失調症においては、脳室の拡大、脳溝の開大、上側頭回や前頭葉の萎縮などの所見である。これは、脳画像検査法の技術的進歩やデータ解析法の発展により、精神疾患で認められる微細な所見を捉えやすくなってきたことによるものである。

こうした所見は群間比較における有意差として認められるものであり、健常群や他の精神疾患群との重なりは多い。そのため、個々の症例においてそうした所見が確認できても、そのまま診断や治療に応用できるわけではない。認められた所見は正常範囲内と判断され、診療に生かされないまま見過ごされている現状がある。

(2) 脳画像検査実用化の意義

しかし、脳研究の進歩により情動（「感情脳」）や対人関係（「社会脳」）や自我機能（「自我脳」）など精神疾患において重要な精神機能の脳基盤が明らかになってきているので、たとえ正常範囲内であってもそうした所見の意義を問う価値はあると考えられる。

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

れる。

(3) 先進医療としての NIRS

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

2009 年 4 月、この NIRS は「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野として初めての先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。

【適応】先進医療の対象となるのは、①うつ症状を呈している、②ICD-10 の F2（統合失調症圏）または F3（気分障害圏）が強く疑われる、③脳器質的疾患に起因するものではない、の条件を満たす場合である。13000 円程度で実施している医療機関が多い。

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

(1)医師についての基準として、①精神科または心療内科について 5 年以上の経験がある、②精神保健指定医である、③光トポグラフィ検査について 1 年以上

の経験がある、④光トポグラフィー検査について5症例以上の経験がある。

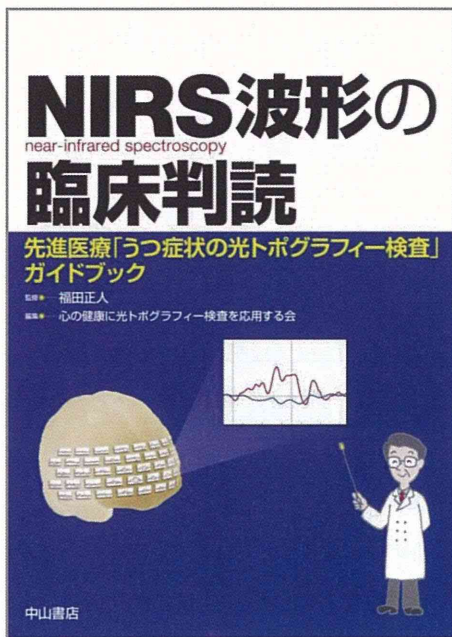
(2)保険医療機関についての基準として、①精神科・心療内科・神経内科・脳神経外科のいずれかを標榜する、②神経内科または脳神経外科の常勤医がいる、③臨床検査技師がいる、④医療機器保守管理体制が整備されている、⑤倫理委員会があり光トポグラフィー検査について承認を得ている、⑥医療安全管理委員会が設置されている、⑦光トポグラフィー検査について5例以上の実績がある。

そこで、この先進医療のさらなる実用化を図り、精神疾患の早期診断に資することを本研究の目的とした。

B. 研究方法, C. 研究結果

(1)NIRS 検査の標準化

これまでの研究において確立したNIRSの標準化検査法およびそれにもとづいて得られたデータの解析法についてまとめた書籍を作成し刊行した。



CONTENTS	
はじめに	4
1 測定の原理	6
1.1 NIRSとは	6
1.2 NIRSの原理	6
1.3 反射光を用いた脳機能測定	6
1.4 NIRSの神経生理学的基礎	6
1.5 NIRSの長所と短所	6
2 記録法	9
2.1 標準化検査法について	9
2.2 実施の条件	9
2.3 検査装置とプローブ装着	9
2.4 測定パラメータの設定	9
2.5 検査環境	9
2.6 言語流暢性課題	9
2.7 課題呈示の実際	9
2.8 検査後の処理	9
2.8.1 再検査を要する場合	9
2.8.2 移動平均処理	9
2.8.3 ノイズ・アーチファクトの判別	9
2.8.4 Integral解析	9
2.8.5 平均波形作成	9
3 波形の読み方	25
3.1 波長の選択	25
3.2 測定パラメータ	25
3.2.1 課題中の反応の大きさ	25
3.2.2 検査全体の反応のタイミング	25
3.2.3 課題中の反応の持続時間	25
3.2.4 検査後の課題中の反応の大きさ	25
3.3 よく見られる特徴的な波形	25
3.3.1 立ち上がり	25
3.3.2 持続	25
3.4 再検査時	25
4 検査装置	41
4.1 検査装置の選択	41
4.2 波長に注意を要する装置	41
4.2.1 色別・年齢・課題成績	41
4.2.2 課題・課題	41
4.2.3 波長の再評価	41
5 疾患波形	48
5.1 大うつ病	48
5.2 双極性障害	48
5.3 統合失調症	48
5.3.1 発症	48
5.3.2 多施設共同臨床データによる脳関与アルゴリズム	48
5.3.3 検査装置のプロフィール	48
5.3.4 NIRS検査装置のリストアップ	48
5.3.5 大うつ病と検査装置との関係	48
5.3.6 大うつ病と検査装置との関係	48
6 評価の書き方	64
6.1 検査装置の選択	64
6.2 検査装置の選択	64
6.3 検査装置の選択	64
6.4 検査装置の選択	64
6.5 検査装置の選択	64
6.6 検査装置の選択	64
6.7 検査装置の選択	64
6.8 検査装置の選択	64
6.9 検査装置の選択	64
6.10 検査装置の選択	64
6.11 検査装置の選択	64
6.12 検査装置の選択	64
6.13 検査装置の選択	64
6.14 検査装置の選択	64
6.15 検査装置の選択	64
6.16 検査装置の選択	64
6.17 検査装置の選択	64
6.18 検査装置の選択	64
6.19 検査装置の選択	64
6.20 検査装置の選択	64
6.21 検査装置の選択	64
6.22 検査装置の選択	64
6.23 検査装置の選択	64
6.24 検査装置の選択	64
6.25 検査装置の選択	64
6.26 検査装置の選択	64
6.27 検査装置の選択	64
6.28 検査装置の選択	64
6.29 検査装置の選択	64
6.30 検査装置の選択	64
6.31 検査装置の選択	64
6.32 検査装置の選択	64
6.33 検査装置の選択	64
6.34 検査装置の選択	64
6.35 検査装置の選択	64
6.36 検査装置の選択	64
6.37 検査装置の選択	64
6.38 検査装置の選択	64
6.39 検査装置の選択	64
6.40 検査装置の選択	64
6.41 検査装置の選択	64
6.42 検査装置の選択	64
6.43 検査装置の選択	64
6.44 検査装置の選択	64
6.45 検査装置の選択	64
6.46 検査装置の選択	64
6.47 検査装置の選択	64
6.48 検査装置の選択	64
6.49 検査装置の選択	64
6.50 検査装置の選択	64
6.51 検査装置の選択	64
6.52 検査装置の選択	64
6.53 検査装置の選択	64
6.54 検査装置の選択	64
6.55 検査装置の選択	64
6.56 検査装置の選択	64
6.57 検査装置の選択	64
6.58 検査装置の選択	64
6.59 検査装置の選択	64
6.60 検査装置の選択	64
6.61 検査装置の選択	64
6.62 検査装置の選択	64
6.63 検査装置の選択	64
6.64 検査装置の選択	64
6.65 検査装置の選択	64
6.66 検査装置の選択	64
6.67 検査装置の選択	64
6.68 検査装置の選択	64
6.69 検査装置の選択	64
6.70 検査装置の選択	64
6.71 検査装置の選択	64
6.72 検査装置の選択	64
6.73 検査装置の選択	64
6.74 検査装置の選択	64
6.75 検査装置の選択	64
6.76 検査装置の選択	64
6.77 検査装置の選択	64
6.78 検査装置の選択	64
6.79 検査装置の選択	64
6.80 検査装置の選択	64
6.81 検査装置の選択	64
6.82 検査装置の選択	64
6.83 検査装置の選択	64
6.84 検査装置の選択	64
6.85 検査装置の選択	64
6.86 検査装置の選択	64
6.87 検査装置の選択	64
6.88 検査装置の選択	64
6.89 検査装置の選択	64
6.90 検査装置の選択	64
6.91 検査装置の選択	64
6.92 検査装置の選択	64
6.93 検査装置の選択	64
6.94 検査装置の選択	64
6.95 検査装置の選択	64
6.96 検査装置の選択	64
6.97 検査装置の選択	64
6.98 検査装置の選択	64
6.99 検査装置の選択	64
700	109
11.1 国立精神・神経医療研究センター病院	109
11.2 東京大学	109
文庫	113

その内容は以下のとおりである。

第1章 測定の原理

1.1 NIRSとは

1.2 NIRSの原理

1.3 反射光を用いた脳機能測定

1.4 NIRSの神経生理学的基礎

1.5 NIRSの長所と短所

第2章 記録法

2.1 標準化検査法について

2.2 実施の条件

2.3 検査装置とプローブ装着

2.4 測定パラメータの設定

2.5 検査環境

2.6 言語流暢性課題

2.7 課題呈示の実際

2.8 検査後の処理

2.8.1 再検査を要する場合

2.8.2 移動平均処理

2.8.3 ノイズ・アーチファクトの判別

2.8.4 Integral解析

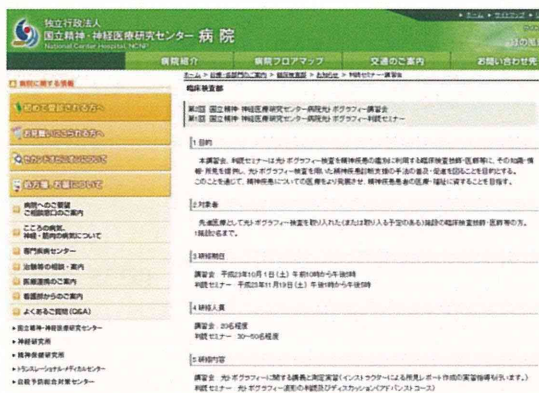
2.8.5 平均波形作成

第3章 波形の読み方

- 3.1 波形の解釈
 - 3.2 波形パラメータ
 - 3.2.1 課題中の反応の大きさ
 - 3.2.2 検査全体の反応タイミング
 - 3.2.3 課題開始時の傾き
 - 3.2.4 側頭部の課題中の反応の大きさ
 - 3.3 よく見られる特徴的な波形
 - 3.3.1 左右差
 - 3.3.2 ゆらぎ・律動
 - 3.4 非典型波形
 - 第4章 健常者波形
 - 4.1 健常者の個別波形
 - 4.2 波形に影響を与える要因
 - 4.2.1 性別・年齢・課題成績
 - 4.2.2 眠気・疲労
 - 4.2.3 波形の再現性
 - 第5章 疾患波形
 - 5.1 大うつ病
 - 5.2 双極性障害
 - 5.3 統合失調症
 - 5.3.1 再上昇
 - 第6章 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム
 - 6.1 患者群のプロフィール
 - 6.2 NIRS 検査アルゴリズムの概要
 - 6.3 大うつ病性障害と統合失調症の鑑別
 - 6.4 大うつ病障害と双極性障害の鑑別
 - 第7章 評価の書き方
 - 7.1 報告書作成の流れ
 - 7.2 年齢 (Line 0)
 - 7.3 うつ症状の確認 (Line 1)
 - 7.4 併存疾患 (Line 2)
 - 7.5 検査施行とアーチファクト (Line 3)
 - 7.6 前頭部の波形パターンの評価
 - 7.6.1 陰転化 (Line 4)
 - 7.6.2 前頭部の反応の大きさとタイミング (Line 5)
 - 7.7 側頭部の反応の大きさ
 - 7.8 典型的でない場合
 - 第8章 症例紹介
 - 8.1 鑑別診断補助としての活用
 - 8.2 診療場面での活用
 - 8.3 判断が難しい場合・印象に残った症例
 - 第9章 先進医療の実際
 - 9.1 先進医療の実施状況
 - 9.2 国立精神・神経医療研究センター病院光トポグラフィー (NIRS) 専門外来
 - 9.3 東京大学「こころの検査入院」プログラム
 - 第10章 検査に必要な書類
 - 10.1 検査説明書
 - 10.2 検査同意書
 - 10.3 検査施行記録
 - 10.4 検査報告書
 - 10.5 診療情報提供書の文例
 - 第11章 検査実施に関する Q&A
 - 11.1 国立精神・神経医療研究センター病院
 - 11.2 東京大学
- (2) NIRS 検査法の普及**
- ① NCNP における講習会とセミナー
- 国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院で開催されている、おもに臨床検査技師を対象とした検査法についての「NCNP 光トポグラフィー講習会」(2010 年度より)、おもに精神科医を対象とした結果判読についてのセミナー「NCNP 光

トポグラフィー判読セミナー」(2011年度より)、おもに先進医療実施施設を対象とした「NCNP 光トポグラフィー検査先進医療ワークショップ」(2013年度より)に講師として協力した。

講習会は、解説の後に実際に検査法をトレーニングするもので、臨床検査技師を中心とした参加があった。セミナーは、参加者が持ち寄った個別のデータについて判読の意見交換を行うもので、とくに非典型的で判読が困難なデータについて、活発な意見交換を行うことができた。



この判読セミナーの様子は、NHK スペシャル「ここまで来た！ うつ病治療」(2012.2.12.)で参加者の声とともに紹介された。

②学会でのハンズオン

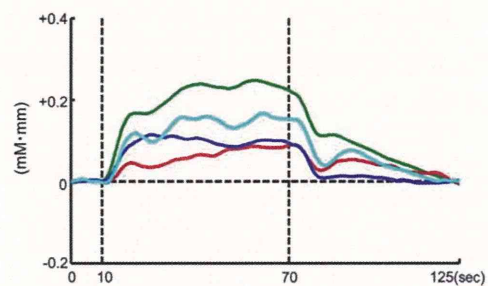
第 37 回日本臨床神経生理学会 (2007 年)、第 37 回日本臨床神経生理学会 (2009 年)、第 6 回日本統合失調症学会 (2011 年) などの学会において、ハンズオンセミナーを担当し、その場で実際の検査を行うことで標準検査法の普及を図った。

(3) 多施設共同研究の実施と論文発表

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

①多施設論文の概要

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



この結果については、いくつか前提がある。第一は、対象となった患者についての前提で、DSM-IV-R にもとづく診断が確実なことを条件としたため、綿密な診察を行っても診断が難しい患者は含まれていなかった。また、一定の年齢の範囲である程度のうつ状態にある方を対象としたので、高齢者やごく軽症の患者は除外した。さらに測定がうまくできなかったデータも除外した。その結果、最終的な結果は 185 名 (双極性障害 45 名、うつ病 74 名、統合失調症 66 名) の方について得られたものであった。

第二は、診断の仕方についての前提で、うつ状態にある「双極性障害または統合

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

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

②プレスリリース

この多施設論文については、2013.6.17.にプレス発表を行い、読売新聞などで報道が行われた。



(4)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

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。