

SST

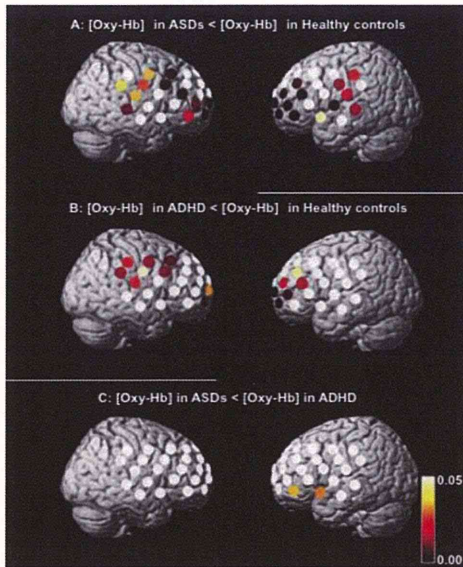


Figure. 8 SST 遂行時の[oxy-Hb]の
群間差

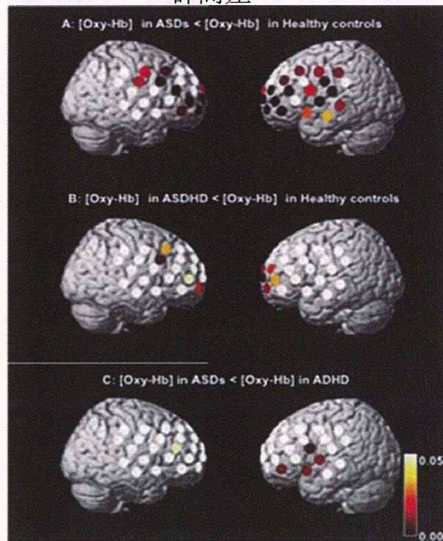


Fig.9 SST+Post-SST時の[oxy-Hb]の群間差

左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に相当する 31 チャンネルで有意な腑活低下が見られた (ch2, 3, 8-10, 12, 13, 18, 20, 24, 26-31, 35-39, 41, 42, 45-52; post-hoc $P \leq 0.001-0.033$)。ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 11 チャンネルにおいて有意な腑活低下がみとめられた (ch3, 13, 27, 28, 35, 38, 39, 46-49; post-hoc $P = 0.005-0.046$)。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC と前頭極に相当する 5 チャンネルにおいて有意

に[oxy-Hb]が低かった (ch24, 30, 41, 50, 51; post-hoc $P = 0.003-0.046$)。

<ADHD 症状を持つ ASD サブグループの結果>

SST 遂行中[oxy-Hb]は、1 要因の ANOVA の結果、15 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった(ch2, 3, 10, 13, 18, 28, 29, 36, 38, 39, 41, 46-49; $F [df = 2, 42-47] = 4.837-11.262$; FDR-corrected $P \leq 0.001-0.013$)。下位検定の結果、ADHD 症状のある ASD 群および ADHD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に有意な腑活低下が見られた (ch3, 10, 13, 18, 28, 29, 36, 38, 39, 41, 46-49; post-hoc $P \leq 0.001-0.029$)。加えて、ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 14 チャンネルに有意な腑活低下がみとめられた (ch2, 3, 10, 13, 18, 28, 29, 36, 38, 39, 46-49; post-hoc $P = 0.002-0.049$)。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC において有意に[oxy-Hb]が低かった (ch41; post-hoc $P = 0.041$)。

SST および post-SST の平均 [oxy-Hb]は、1 要因の ANOVA の結果、15 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch3, 10, 13, 18, 20, 24, 27, 28, 38, 39, 41, 46-49; $F [df = 2, 42-47] = 4.842-10.659$; FDR-corrected $P \leq 0.001-0.012$)。下位検定の結果、ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に相当する 14 チャンネルで有意な腑活低下が見られた (ch3, 10, 13, 18, 20, 24, 28, 38, 39, 41, 46-49, post-hoc $P \leq 0.001-0.038$)。ADHD 群では、TD 群に

比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 10 チャンネルにおいて有意な腑活低下がみとめられた (ch3, 10, 13, 27, 28, 38, 46-49; post-hoc $P = 0.003-0.043$)。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC と前頭極に相当する 1 チャンネルにおいて有意に[oxy-Hb]が低かった (ch41; post-hoc $P = 0.004$)。

[deoxy-Hb]については、SST および SST と post-SST の両区間とも、群での有意な差は認められなかった。

D. 考察

本研究では、反応抑制を求める課題において、ADHD に比べ ASD の方が広範囲に渡って前頭葉機能の低下がみとめられた。さらに、ASD 群と ADHD 群、ADHD 症状のある ASD 群と ADHD 群の直接比較において、ADHD 症状を持つ ASD 群と ADHD 群との比較では、ASD 群全体との比較に比べて、差異が弱まるものの、左の VLPFC で疾患による差が示された。これらの結果から、NIRS を診断補助検査として用い VLPFC の血流変化を指標とした前頭葉機能の評価を行なうことで、診断が困難である成人の ASD と ADHD を鑑別できる可能性が示唆された。

研究 4

B. 研究方法

＜対象者＞DSM-IV における ADHD の 3 サブタイプのいずれかと診断されている未服薬の ADHD 児 14 名、ADHD 児と年齢、性別、IQ を一致させた定型発達児 15 名を対象とした (Table 3)。TD 群につい

ては、WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID (精神疾患の構造化面接) および ADHD-RS (保護者による ADHD 症状の評価スケール) を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象児と保護者に対し書面にて説明をした上で書面にて同意を得た。

＜手続き＞ADHD 児および TD 児とも初回と 1 年後に NIRS 検査を実施した。ADHD 児は、初回実施時には MPH の服薬経験がなく、その後 1 年間継続的に MPH を服用した。ただし、1 年後の NIRS 検査実施時の 1 週間前から MPH を休薬し、MPH をウォッシュアウトした状態で 1 年後の NIRS 検査を実施した。

Table3 対象者の概要

	ADHD-N (n = 14)		HC (n = 15)	P
	Mean	Mean		
Age	8.4 (1.3)	8.6 (1.4)		0.682
Sex (Male/Female)	M14/F0	M11/F3		
IQ	101.0 (12.9)	110.0 (13.2)		0.078
SST performance (%)	64.3 (11.2)	69.3 (7.6)		0.180
MRT (SST) (ms)	511.3 (121.3)	567.6 (69.0)		0.143
ADHD all	32.0 (10.5)	7.0 (6.8)		<0.001
ADHD inattention	18.6 (6.4)	5.1 (6.0)		<0.001
ADHD hyperactivity	13.4 (5.7)	1.9 (2.0)		<0.001
GAF	43.5 (5.0)	83.8 (4.5)		<0.001
Handeness	Right 14/ Left 0	Right 14/ Left 1		
Subtype	Inattention, 1			
	Combined, 13			

ADHD, attention deficit hyperactive disorder; HC, healthy control; IQ, intelligence quotient; SST, stop signal task; MRT, mean reaction time; GAF, Global Assessment of Functioning.

＜腑活課題＞研究 3 と同様であった。

＜装置＞24 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

＜解析＞関心領域 (ROI) (Fig.10) を設定し、SST 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb])、脱酸素化ヘモグロビン ([deoxy-Hb]) 変化量について、被験者間要因を群 (ADHD, TD)、被験者内要因を時

間 (MPH 投与前の初回、継続投与 1 年後) とする反復測定分散分析を行なった。多重比較の補正には、Bonferroni 法を用いた。

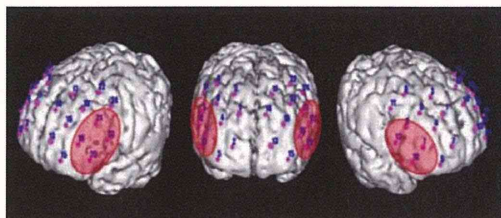


Fig.10 関心領域

C. 研究結果

群×時間の交互作用が有意となったため ($F=8.160, P=0.008$)、初回と1年後について群間比較を行ったところ、初回は、TD群に比べ、ADHD群では課題中の両側のIFC領域の[oxy-Hb]が低下していた ($P=0.012, d=-0.94, 95\%CI -1.74 \text{ to } -0.20$)。一方、1年後については、群間に有意な差がみとめ

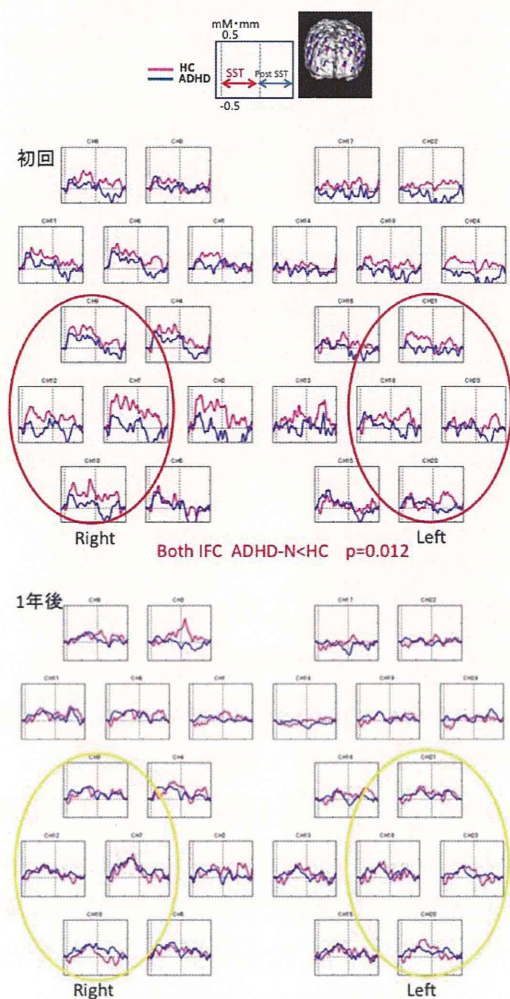


Fig.11 各群の初回と1年後の総加算平均波形

られなかった (Fig. 11)。

D. 考察

小児 ADHD 群では、MPH による治療を行なう以前は、両側の IFC 領域における機能低下が見られるが、1 年間の継続内服後には、IFC の機能に TD 群との差が見られなくなったことから、MPH を内服する事により、TD の脳活動パターンに近づくことが示唆された。本研究においては、1 週間のウォッシュアウト期間を設けて実施したが、今後、ウォッシュアウト期間をより長くした場合の検討を行なうことにより、小児 ADHD に対する薬物療法において、服薬の頻度を低くしていく目安や服薬終了時期を示す補助的指標として、NIRS を用いることが可能になるのではないかと考えられた。

研究 5

B. 研究方法

新聞広告、および HP でよびかけた定型発達児 (6~12 歳) 33 名に WISC-IV、MINI-KIDS、CBCL、ADHD-RS、SRS を行い、WISCIVIQ80 以下、MINI-KIDS で精神疾患が診断されたもの、ADHD-RS、CBCLT スコアがカットオフ以上のものを除外した。そのうえで、T1、T2、T3、T4 すべてに参加した 24 名を対象とした。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得た。

<手続き>初回 (T1) 1 週間後 (T2) と 4~8 週間後 (T3)、1 年後 (T4) に NIRS 検査を実施した (Fig. 12)。

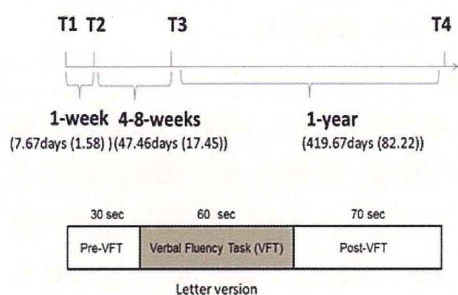


Fig12. 研究デザイン

＜腑活課題＞語流暢性課題（VFT）を用いた。

＜装置＞24 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

＜解析＞関心領域 (ROI) (左右半球) を設定し、VFT 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb]) 変化量について、被験者内要因を時間 (ベースライン、1 週間後、4~8 週間後、1 年後)、半球 (右半球、左半球) とする反復測定分散分析を行なった。多重比較の補正には、Bonferroni 法を用いた。

C. 研究結果

課題成績の結果は T1 で 8.25 (SD:3.97) T2 で 8.54 (SD:3.74) T3 で 8.00 (SD:3.30) T4 で 8.54 (SD:4.15) と有意な差がなかった。反復測定分散分析の結果では、時間×半球の交互作用は有意とならず、時間よっての[oxy-Hb]の有意な変化は、認められなかった。

左右の ROI を用いた級内相関の結果において (Fig. 13) 4~8 週間間隔で左半球で級内相関係数 $\rho = .7369$ 、 $p = 0.0009$ と有意に級内相関があり、繰り返し測定の信頼性があると考えられた。また 1 年後の測定では、右半球では、級内相関係数 $\rho = .6595$ 、 $p = 0.0056$ 、左半球では、級内相関係数 $\rho = .6977$ 、 $p = 0.0025$ で繰り返し測定の信頼性があると考えられた。また、1 チャンネルごとに級内相関をみた結果では、有

意な CH 数は、1 週間間隔で 3 (CH7,21,24、級内相関係数 $\rho = 0.02333-0.0457$ 、 $p = 0.5540-0.6111$)、4~8 週間間隔で 10 (CH4, 5, 7, 8, 9, 13, 17, 21, 22, 24、級内相関係数 $\rho = 0.000-0.0453$ 、 $p = 0.5603-0.8389$)、1 年間隔で 13 (CH4, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 18, 19, 20, 22, 23, 24、級内相関係数 $\rho = 0.5232-0.7831$ 、 $p = 0.0003-0.043$) と間隔が長くなるほど増えていた。しかし、共通したチャンネルは CH24 のみであった。

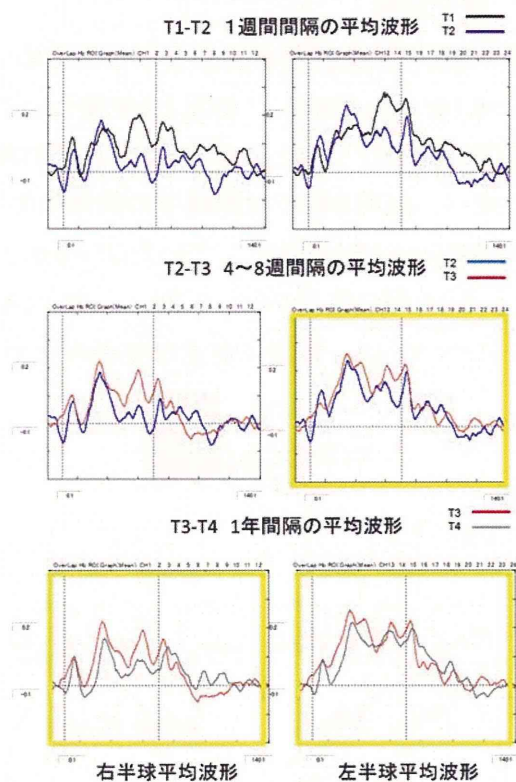


Fig.13 T1-T2,T2-T3,T3-T4における平均波形

D. 考察

先行研究では、成人のものしかまだないが、1 週間間隔の再現性をみたものとしては、Kono による有意に賦活しているチャンネルを ROI として検討したもの、Schkelmann による 3 週間と 1 年間隔で 1ch ごとで検討したもの、Kakimoto による 2 か月の間隔ですべてのチャンネルの平均値で検討したものがあり、いずれ

も ROI を定めて再現性があるという報告である。今回の我々の検討においても、ROI を定めた場合には、ANOVA では有意な差がなく、また、4~8 週後には左半球で、1 年後には両半球での繰り返し測定の信頼性が高いという結果であった。これは、成長によって脳の大きさに変化が出ることや、チャンネルの位置がプローブのつけ方で変化することなども関連し、一チャンネルごとよりも ROI の平均値での繰り返し測定の信頼性が高いと考えられた。

結論としては、ROI を定めた繰り返し測定は小児においても成人と同じように信頼性が高く、臨床的な検査への応用の可能性が示唆された。

研究 6

B. 研究方法

＜対象者＞児童精神科医により ADHD と診断された ADHD 患児 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ADHD 患者は全員いままで未服薬であった。ADHD-RS にて ADHD 症状の評価、MINI-KIDS にて合併症の評価がされ、IQ の評価には、WISC-III が用いられた。本研究は、東京大学医学部臨床試験審査委員会の承認を得ており、実施に先立って、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得た。

＜研究デザイン＞重盲検、クロスオーバー、偽薬コントロールランダム化比較試験のデザインで施行した (Fig. 14)。

まずベースラインアセスメントで、薬を内服しない状態で、NIRS 検査、1 週間後、単回内服 (MPH か偽薬) 後に NIRS 検査、さらに 1 週間後単回内服 (MPH か偽薬)

後に NIRS 検査、その後、4~8 週間 MPH を継続内服して CGI-S スコアを医師が評価した。さらに 1 年間 MPH の内服が行えた 14 名の ADHD 患児について、1 年間フォローアップし、1 年後に CGI-S スコアを評価した。



Fig.14 MPH効果予測臨床試験デザイン

＜腑活課題＞抑制課題 (stop signal task:SST)を腑活課題として用いた。課題は、提示された視覚刺激の方向の弁別のみを行なうベースライン課題 (pre-SST, post-SST) と視覚刺激の方向の弁別に加えて、ストップ信号が提示された際に反応を抑制する抑制課題 (SST) からなり、課題の時間は pre-SST が 30 秒、SST が 81 秒、post-SST が 70 秒であった (Fig.12)。ストップ信号が提示された際に反応を抑制できた割合 (抑制率) を課題成績とした。

＜装置＞24 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

＜解析＞関心領域 (ROI) (右 inferior frontal cortex (IFC)と左 IFC : Fig. 10) を設定し、SST 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb]) を解析した。ベースラインアセスメントの[oxy-Hb]、および、単回内服後とベースラインアセスメントでのとの差分 Δ [oxy-Hb]を NIRS 信号として用いた。ステップワイズ重回帰分析を、4~8 週間後もしくは 1 年後の CGI-S スコアを従属因子として、また、左右 IFC のベースラインアセスメントの[oxy-Hb]、単回内服後とベースラインアセスメントでのとの差分 Δ [oxy-Hb]また、臨床指標(MPH 薬

量、ADHD-RS-IV スコア、“不注意”“多動衝動性”サブスコア and 総スコア)、CBCLスコア (“内向き”“外向き”サブスコアと総スコア)、SST 課題成績、IQ、年齢、性別を独立因子として施行した。

C. 研究結果

ステップワイズ重回帰分析によって、単回内服とベースラインアセスメントの NIRS 信号の差分 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ (LIFC) のみが 4~8 週内服後の CGI-S と有意に関連した ($R = 0.519$, $P = 0.0160$, $\beta = 0.519$, $95\%CI = -4.680-5.440$; Fig. 15)。

1 年以内服後の CGI-S も単回内服とベースラインアセスメントの NIRS 信号の差分 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ (LIFC) のみが関連した ($R = 0.716$, $P = 0.0040$, $\beta = -0.716$, $95\%CI = -6.527-1.562$)。

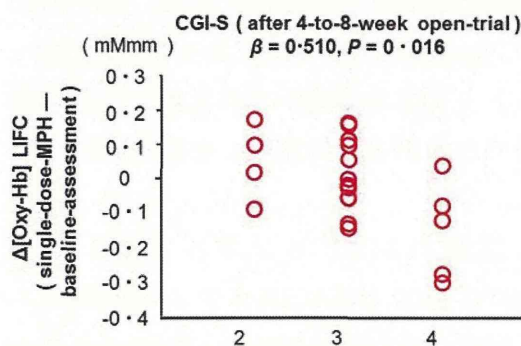


Fig.15 CGI-Sと $\Delta[\text{Oxy-Hb}]$ の相関

D. 考察

4~8 週 MPH 内服後の臨床評価および 1 年内服後の臨床評価両方が、単回内服後とベースラインアセスメントの NIRS 信号の差分と相関した。単回内服で NIRS 信号が高くなる患者ほど、効果が高く得られるという結果であり、この結果は、継続内服前に NIRS 検査を単回内服を行って継続内服後の効果を予測できる可能性を示唆した。偽薬コントロールしたランダ

ム化比較試験において、このような結果を得られたことは信頼性が高いと考えられた。

E. 結論

研究 1 により、発達障害患者における言語流暢性課題時の NIRS 波形の特徴が明らかになった。発達障害の疾患間での差異を明らかにし、発達障害の診断補助検査として用いるためには、異なる認知課題が必要であることが示された。さらに、研究 2 では、小児を対象に NIRS 検査を実施していく上では、年齢が低いと言語流暢性課題を実施しても、血流変化が捉えにくいため、年齢に応じた認知課題が必要であることが示された。研究 3 より、発達障害患者における抑制課題時の NIRS 波形の特徴が明らかになった。発達障害の疾患間で NIRS 波形パタンの差異が明らかになり、発達障害の診断補助検査として使用できる可能性が示された。さらに、研究 4 では、ADHD 小児において MPH 服用によって、脳機能の発達に変化が見られ、TD に似た脳活動パターンとなっていくことが示された。さらに、研究 5 では、ADHD 小児において 4~8 週後と 1 年後という長期の MPH 服用の効果が、単回内服後の NIRS 信号によって予測できる可能性が示された。この結果により、今後、臨床場面において、MPH が必要となる患者かどうかを見極めるために有用な客観的指標となる可能性が示唆された。研究 6 より定型発達児の VFT を用いた NIRS 検査の繰り返し測定において、ROI を定め、期間をあけて行った場合の信頼性が明らかになった。この結果によって子どもに適応する検査として使用できる可能性が示された。

以上のような 3 年間の研究の成果を通して、NIRS が発達障害の鑑別診断補助に使用できる可能性が示唆され、また、ADHD 児の治療開始、治療終了における客観的指標として使用できる可能性が示唆された。さらには、小児における繰り返し測定の妥当性も検討し、今後子どもに対しても臨床的に使用できる可能性を示した。

F. 危険事象
なし

G. 研究発表

I. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu 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.
- [9] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gono 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.
- [10] 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.
- [11] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gono 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
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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
- [16] 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

- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.

【邦文雑誌】

- [20] 石井礼花 発達障害のDTI・MRI・NIRS 児童青年精神医学とその近接領域, in press.
- [21] 川久保友紀 発達障害の脳科学. *Journal of Clinical Rehabilitation.* 22(1), 74-77, 2013.
- [22] 黒田美保, 川久保友紀, 桑原斉, 金生由紀子, 神尾陽子. 発達障害再考: 診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉

症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた閾下症例. *精神神経医学.*(印刷中)

- [23] 石井礼花 「Multimodal imaging from Infancy to adolescence illustrating typical and atypical brain development」*日本生物学的精神医学会誌* 2014 in press(査読なし)

【書籍】

- [24] 石井礼花 注意欠如多動性障害の脳画像. *精神医学キーワード辞典*, p576-578, 中山書店, 2011.
- [25] 川久保友紀(訳). 終末期医療. 日本特殊教育学会(編), 「障害の百科事典」, (Albrecht, GL (Ed.) *Encyclopedia of Disability*, Sage publication, 2005), 丸善出版, pp704-708, 2013.
- [26] 蔦森絵美, 川久保友紀(訳). 倫理. 日本特殊教育学会(編), 「障害の百科事典」, (Albrecht, GL (Ed.) *Encyclopedia of Disability*, Sage publication, 2005), 丸善出版, pp1679-1685, 2013
- [27] 浅見綾, 川久保友紀(訳). 医学的無益性. 日本特殊教育学会(編), 「障害の百科事典」, (Albrecht, GL (Ed.) *Encyclopedia of Disability*, Sage publication, 2005), 丸善出版, pp69-72, 2013.
- [28] 濱田純子, 川久保友紀(訳). 断種/不妊手術. 日本特殊教育学会(編), 「障害の百科事典」, (Albrecht, GL (Ed.) *Encyclopedia of Disability*, Sage publication, 2005), 丸善出版, pp1236-1237, 2013.
- [29] 川久保友紀 自閉症のアセスメント(2)ADOS,ADI-R他. 「発達障害の理解と支援のためのアセスメント」. (編) 前川久男、梅永雄二、中山健, 日本文化科学社, pp.141-162, 2013

2. 学会発表

【国際学会】

- [30] Kawakubo Y, Kuwabara H, Todokoro A, Yamasue H, Kano Y, Kasai K. Effects of group therapy on anxiety for adults with autism spectrum disorders. *10th International meeting for autism research*. San Diego, USA, May 2011
- [31] Ishii-Takahashi A. Predicting the effect of the methylphenidate hydrochloride (MPH) in children with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Collegium Internatioale Neuro Psychopharmacologicumb Pacific-Asia Regional Meeting. Kuala Lumpur, 21th June 2011.
- [32] Kawakubo Y, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kono T, Kasai K, Kano Y. Impaired Prefrontal Hemodynamic Maturation in Autism and Unaffected Siblings. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, Tokyo, Japan, Dec 2011.
- [33] Ishii-Takahashi A. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. The second Asian ADHD congress, Tokyo Japan. March 2014
- [34] Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014
- [35] Ishii-Takahashi A. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out. The world federation of biological psychiatry, Kyoto Japan. June 2013. Symposium

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

【シンポジウム・招待講演】

- [37] 石井礼花. 近赤外線スペクトロスコピーを用いた MPH の効果予測指標開発. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5 月 21 日 2011.
- [38] 黒田美保, 川久保友紀, 桑原斉, 金生由紀子, 神尾陽子. 発達障害再考: 診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた閾下症例. 精神神経学会, 2012 年 7 月, 札幌.
- [39] Ayaka Ishii-Takahashi. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out period, The 1st Asian Congress On ADHD, South Korea, 2th Nov 2012.

【一般演題】

- [40] 石井礼花, 川久保友紀, 西村幸香, 滝沢龍, 桑原斉, 金生由紀子, 笠井清登. 塩酸メチルフェニデート休薬した ADHD 患児群と未内服群における近赤外線スペクトロスコピー特徴量の差異. 第 33 回日本生物学的精神医学会. 2011 年 5 月 22 日. 東京
- [41] 川久保友紀, 石井礼花, 桑原斉, 滝沢龍, 西村幸香, 濱田香澄, 金生由紀子,

笠井清登. 成人期自閉症スペクトラム障害と注意欠如／多動性障害における前頭前野の血流変化. 第33回日本生物学的精神医学会, 2011年5月22日. 東京.

[42] 石井礼花、川久保友紀、滝沢龍、西村幸香、桑原斉、金生由紀子、笠井清登. 未内服成人注意欠如多動性障害と自閉症障害の抑制課題中の前頭葉血流変化. 第34回日本神経科学大会. 2011年9月17日. 横浜.

[43] 浅見綾、蓑和巖、森栄美子、黒田美保、安藤友子、濱田純子、蔦森絵美、原郁子、桑原斉、川久保友紀、金生由紀子. 成人の発達障害を対象とした「発達障害検査入院」プログラムの概要とその有用性について. 第53回児童青年精神医学会, 2012年11月1日. 東京

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕

精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究

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

研究要旨

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。

A. 研究目的

近年、精神疾患のバイオマーカーの必要性が指摘されている。これまで私たちは、精神疾患の血中バイオマーカーに関する研究を精力的に進めてきた。特に、うつ病患者における血中の脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）の低下は、その後、国内外の多くの研究者から追試された。さらに、この

知見は幾つかのメタ解析からも証明されており、現在、BDNF はうつ病の血中バイオマーカーとして有用であると考えられている。

一方、これまで報告された血中 BDNF 測定に関する論文は、すべて市販の ELISA キットが使用されている。これらのキットに使用されている BDNF 抗体の性質上、これらのキットで測定した値は、

前駆体 proBDNF および成熟型 BDNF を区別することが出来ず、両者の合計の値である。

今回、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血中 proBDNF および成熟型 BDNF を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。また proBDNF を切断し、成熟型 BDNF を合成する酵素 MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) の濃度も測定した。さらに、うつ病患者の臨床症状 (うつ病の重症度、認知機能障害など) との関連についても調べた (第 1 年度、第 2 年度)。

他の精神疾患として、双極性障害患者および統合失調症患者の血液中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定した (第 3 年度)。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院およびその関連病院でリクルートしたうつ病患者および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者に対し、CogState 認知機能バッテリーを用いて認知機能を測定した。さらに、うつ病患者における認知機能障害と WHO-QOL26 で測定した QOL および社会適応度評価尺度で測定した社会機能との関係を調べた。うつ病患者 69 人および健常者 78 人の血清中の proBDNF, 成熟型 BDNF, MMP-9 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した (第 1 年度、第 2 年度)。

双極性障害患者 (215 名および 47 名) および健常者 (112 名および 43 名) の血液サンプルは、共同研究機関であるスウェーデンのカロリンスカ研究所およびエーテボリ大学の病院で採取した (第 3 年度)。統合失調症患者 (63 名) および健常

者 (52 名) のサンプルについては、千葉大学医学部附属病院およびその関連病院でリクルートした統合失調症患者および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者から採取した。血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した (第 3 年度)。

【倫理面への配慮】

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

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

C. 研究結果

うつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に低かった。一方、血清中の proBDNF および MMP-9 濃度は両群で差が無かった。また、成熟型 BDNF および proBDNF 濃度と臨床症状の間には有意な相関は認められなかった。しかしながら、うつ病患者における MMP-9 濃度は、うつ症状の重症度、QOL スコア、社会機能との間に有意な相関関係を認めた (第 1 年度、第 2 年度)。

双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に高かった。一方、患者群の血清中の proBDNF 濃度は健常者の値と比較して有意に低かった。これらの結果は、独立した 2 施設 (カロリンスカ研究所およびエ

一テボリ大学) のサンプルでも同様の結果であった。一方、統合失調症患者の血漿中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の濃度と差が無かった (第3年度)。

D. 考察

本研究結果より、うつ病患者の血中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下していたことから、これまでに報告された血中 BDNF 濃度の低下は、成熟型 BDNF の低下に起因していると思われる。今回は、未治療のうつ病患者は非常に少なかったため、今後、未治療の患者を含んだ多くの症例を用いた研究が必要である。

双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に増加していた。このことは、うつ病と双極性障害では、成熟型 BDNF 濃度が健常者と比較して逆であることが判った。今回使用したサンプルは、すべて薬剤治療中で症状が安定している患者であるため、薬剤の影響を無視することはできない。今後、未治療の患者での測定が必要である。

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

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

臨床現場において、うつ病患者および

双極性障害のうつ症状の鑑別は、非常に難しく、これまで診断されてきた治療抵抗性うつ病患者の一部は、双極性障害である可能性が指摘されている。今回の研究から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、両者を鑑別診断する補助法として応用できる可能性がある。

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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 α : 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.
- 【邦文雑誌】
- [1] 橋本謙二 (2011) うつ・不安障害治療フォーラム. 講演1: Fluvoxamineの特徴—シグマ-1受容体アゴニスト作用—. *臨床精神薬理* 14: 129-140.
- [2] 橋本謙二 (2011) 統合失調症治療薬の新たな開発の動向. *医薬ジャーナル* 47: 111-115.
- [3] 橋本謙二、岸本 朗、白山幸彦、古瀬勉 (2011) 精神病性うつ病に対するシグマ-1受容体アゴニストフルボキサミン単剤治療の可能性. *新薬と臨床* 60: 34-43.
- [4] 橋本謙二、平田幸一、加藤忠史 (2011) うつ病関連疾患 (PSD, 双極性障害) をめぐる最近の話題—シグマ-1受容体アゴニストの可能性を探る. *臨床精神薬理* 14: 303-318.
- [5] 吉田泰介、伊豫雅臣、橋本謙二 (2011) 薬物療法による予後改善: 認知改善薬を中心に. *精神医学* 53 (2):127-134.
- [6] 橋本謙二 (2011) 特集 統合失調症の社会復帰—QOLの向上を目指したバイオ・ソーシャルな取り組み. 統合失調症の病態からみた新しい治療薬の開発. *精神神経学雑誌*. 113 (4): 368-372.
- [7] 橋本謙二 (2012) 精神神経疾患の新規治療薬としての抗生物質ミノサイクリン. *分子精神医学* 12, 15-20.
- [8] 橋本謙二 (2012) 統合失調症における内在性D-セリンと新規治療戦略. *臨床精神薬理* 15 (5): 665-669.
- [9] 橋本謙二 (2012) 精神疾患の病態解析に基づいた新しい治療薬の創製. *月刊ファインケミカル* 41 (7): 11-14.
- [10] 橋本謙二 (2012) 精神疾患の血液バイオマーカーとしてのBDNFの臨床検査への応用可能性. *臨床精神医学* 41 (7): 879-884.
- [11] 橋本謙二 (2012) 統合失調症の病態からみた新しい治療薬. *日本生物学的精*

- 神医学会誌 23 (2): 97-101.
- [12] 橋本謙二 (2012) 高齢者とグルタミン酸機能. 老年精神医学雑誌 23 (8): 932-937.
- [13] 橋本謙二 (2012) 統合失調症の認知機能障害改善薬の最新知見. *Schizophrenia Frontier* 13 (1): 7-10.
- [14] 橋本謙二 (2013) うつ病の病態におけるBDNF-TrkB受容体シグナル系の役割. *医学のあゆみ*: 244 (5): 471-475.
- [15] 橋本謙二 (2013) 統合失調症のNMDA受容体機能低下仮説に基づいた新規治療薬の開発状況. *臨床精神医学* 42 (7): 927-934.
- [16] 橋本謙二 (2013) うつ病の病態におけるグルタミン酸神経系の役割と新規治療薬の開発. *日本生物学的精神医学会誌* 24 (3): 153-156.
- 【著書】**
- [1] 橋本謙二 (2011) SSRIの σ 受容体に対する影響と臨床的意味は? 2011-2012 EBM精神疾患の治療. 編集 上島国利、三村 将、中込和幸、平島奈津子. 中外医学社、東京、pp.84-87.
- [2] 谷渕由布子、橋本謙二 (2011) 嗜癖の治療薬. 2011-2012 EBM精神疾患の治療. 編集 上島国利、三村 将、中込和幸、平島奈津子. 中外医学社、東京、pp.307-310.
- [3] 橋本謙二 (2011) 神経栄養因子. *ストレス科学辞典* 財団法人パブリックヘルスリサーチセンター、東京、pp.499.
- [4] 橋本謙二 (2011) 神経成長因子. *ストレス科学辞典* 財団法人パブリックヘルスリサーチセンター、東京、pp.507.
- [5] 橋本謙二 (2011) 脳由来神経栄養因子. *ストレス科学辞典* 財団法人パブリックヘルスリサーチセンター、東京、pp.814.
- [6] 橋本謙二 (2011) 脳由来神経栄養因子. *精神医学キーワード事典*、中山書店、東京、pp.582-584.
- [7] 橋本謙二 (2011) $\alpha 7$ ニコチン受容体. *精神医学キーワード事典*、中山書店、東京、pp.585-586.
- [8] 橋本謙二 (2011) シグマ受容体. *精神医学キーワード事典*、中山書店、東京、pp.587-588.
- [9] 橋本謙二 (2011) オピオイド受容体. *現代精神医学事典* 弘文堂、東京、pp.125
- [10] 橋本謙二 (2011) シグマ受容体. *現代精神医学事典* 弘文堂、東京、pp.393
- [11] 橋本謙二 (2011) 神経ステロイド (ニューロステロイド). *現代精神医学事典* 弘文堂、東京、pp.518
- [12] 橋本謙二 (2011) 統合失調症のグルタミン酸仮説に基づいた新規認知機能障害改善薬. *精神疾患と認知機能—最近の進歩—*. 振興医学出版、東京、pp.96-101
- [13] Hashimoto, K. (2011) Food coloring, sodium benzoate preservative and D-serine: Implication for behavior. In: *The Handbook of Behavior, Diet and Nutrition*, ed. Preedy, V.R., Springer Publishers, pp. 577-584.
- [14] 橋本謙二 (2012) うつ病と脳由来神経栄養因子 (BDNF). *実験薬理学シ*

リーズ第5巻「実践治療薬」、日本薬理学会、金芳堂、京都、pp.288-293.

2. 学会発表

【国際学会】

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

【シンポジウム・招待講演】

- [1] 橋本謙二 (2012) 不安障害の薬理学. 平成23年度精神科薬物療法認定薬剤師講習会 (福岡海上). 平成24年01月29日. 福岡市 (九州大学医学部百年講堂).
- [2] Hashimoto, K. (2012) Clinical implication of sigma-1 receptor agonist flvoxamine. Symposium on “Affective disorders – interdisciplinary problem. New opportunities in diagnostics,

treatment and prevention” supported by Abbott. Moscow, Russia. February 18, 2012.

- [3] 橋本謙二 (2012) うつ病の病態におけるグルタミン酸の役割. シンポジウム9:「アミノ酸神経伝達と精神疾患」. 第34回日本生物学的精神医学会. 平成24年9月28日-30日. 神戸市.
- [4] 橋本謙二 (2013) 精神疾患の病態および新規治療ターゲットとしてのグルタミン酸神経系の最新知見について. 第41回山陰精神/心理・薬理研究会. 平成25年04月13日. 米子市.
- [5] 橋本謙二 (2013) 炎症性うつ病の新規治療ターゲットとしてのBDNF-TrkBシグナリング. トピック・フォーラム10 酸化ストレス・炎症から解く精神神経疾患: 病態解明から治療戦略へ. 第109回日本精神神経学会学術総会. 平成25年05月24日. 福岡市.
- [6] Hashimoto, K. (2013) Role of D-serine on the pathophysiology of psychiatric diseases. In Symposium “Novel NMDA mechanisms and modulators for schizophrenia”. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.
- [7] Hashimoto, K. (2013) Role of alpha-7 nAChRs in inflammation, and psychiatric diseases. In Symposium “Alpha-7 nicotinic receptor and its partial duplication as therapeutic targets for neuropsychiatric diseases”. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.
- [8] 橋本謙二 (2013) うつ病の新規治療ターゲットとしてのBDNF-TrkBシグ

ナル. 平成25年度生理学研究所研究会
「感覚刺激・薬物による快・不快情動
生成機構とその破綻」. 平成25年09月
2日. 岡崎市.

- [9] 橋本謙二 (2013) シグマ-1受容体薬剤
の臨床応用の可能性. NPシンポジウ
ム2「脳及び循環器疾患におけるシグ
マ-1受容体シャペロンの役割と臨床
応用の展望」. 第23回日本臨床精神
神経薬理学会/第43回日本神経精神薬理
学会合同学会. 平成25年10月25日. 沖
縄.
- [10] 橋本謙二 (2013) 精神疾患におけ
る認知機能低下とその改善. みんなね
っと関東ブロック家族研修千葉大会.
千葉県障害者週間の集い. 平成25年11
月29日. 千葉市.
- [11] 橋本謙二 (2014) 教育講演2: ト
ランスレーショナル・バイオマーカー
を用いた統合失調症の新規治療薬の
開発. 第9回統合失調症学会. 平成26
年3月15日. 京都市.

【一般演題】

- [1] 吉田泰介、石川雅智、藤崎美久、新津
富央、中里道子、渡邊博幸、白石哲也、
椎名明大、橋本 佐、金原信久、長谷
川直、牧原雅代、木村敦史、伊豫雅臣、
橋本謙二 (2012) CogState認知機能検
査バッテリーで測定したうつ病患者
の認知機能障害とQOLおよび社会機
能の関係. 第9回日本うつ病学会総会.
平成24年7月27日、28日. 東京都.
- [2] 吉田泰介、石川雅智、藤崎美久、新津
富央、中里道子、渡邊博幸、白石哲也、
椎名明大、橋本 佐、金原信久、長谷
川直、牧原雅代、木村敦史、伊豫雅臣、

橋本謙二 (2012) うつ病患者における
血清成熟型BDNF、BDNF前駆体、
MMP-9の測定. 第34回日本生物学的
精神医学会. 平成24年9月28日-30日.
神戸市.

- [3] 吉田泰介、石川雅智、伊豫雅臣、橋本
謙二 (2012) うつ病患者における認知
機能障害と quality of life および社会
機能の関係. 第12回精神疾患と認知
機能研究会. 平成24年11月10日.
東京都
- [4] 山森英長、橋本亮太、石間 環、岸 フ
ク子、安田由華、大井一高、藤本美智
子、伊藤 彰、橋本謙二、武田雅俊
(2013) クロザピン治療を受けた治療
抵抗性統合失調症患者血清中の
mature BDNF と MMP-9 の濃度の検討.
第23回日本臨床精神神経薬理学会/
第43回日本神経精神薬理学会合同学
会. 平成25年10月24-26日. 沖縄.
- [5] 橋本謙二、張 継春 (2013) 炎症性う
つ病におけるBDNF-TrkBシグナルの
役割. 第23回日本臨床精神神経薬理学
会/第43回日本神経精神薬理学会合同
学会. 平成25年10月24-26日. 沖縄.
- [6] Yamamori, H., Hashimoto, R., Fujita, Y.,
Numata, S., Yasuda, Y., Fujimoto, M.,
Ohi, K., Umeda, S., Ito, A., Ohmori, T.,
Hashimoto, K., and Takeda, M. (2014)
Changes in plasma D-serine, L-serine,
and glycine levels in treatment-resistant
schizophrenia before and after treatment
with clozapine. 第9回統合失調症学会.
平成26年3月14-15日. 京都市.

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況 無し