

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
（総合）研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕

NIRS データと脳構造の対応の確立

分担研究者 檀一平太（中央大学 理工学部 人間総合理工学科・教授）

研究要旨

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。

A. 研究目的

小児の注意欠陥多動性障害(ADHD)については、メチルフェニデート除放剤(MPH)内服による治療法が一般的に実施されているが、その薬理効果に対する適切な生物学的指標の確立はまだなされていない。

近年開発と応用が進んだ機能的近赤外分光分析法(fNIRS)は、低拘束かつポータブルな無侵襲の脳機能イメージング法であり、MPH投与に対する脳機能変化の評価が行える可能性が高い。

そこで、本研究では、ADHDの典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる抑制機能や注意欠陥を反映する脳血流動態変化を、MPH内服前後でfNIRSを用いて評価することが可能であるかどうかを検討した。

精神障害の診断と統計の手引き第四版用修正版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR、以降、DSM-IVと略す)では、注意欠陥/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder、以降、ADHDと略す)は、不注意、多動性、衝動性の3種の主症状によって定義される。就学期の有病率は3~7%とされ、就学期前後に主症状が出現し、自尊心の欠如による両親や教師に対する反抗的行動や成績の低下などの二次性併存障害や、チック、行為障害、うつ病などの他の精神疾患の合併が問題となっている。以上から、小児早期の早期診断、治療介入を目指した取り組みが行われているが、現時点ではADHDの診断が行動観察のみで

あり、高次機能であるがゆえに多様な症状を呈し、加えて、患者家族や担当教師の意見の相違や検査側の経験などによって診断に隔たりがあるケースが散見され、既存の行動観察を中心とした診断基準の補助診断方法として客観的な診断マーカーの確立が求められている。

ADHDに対する最も一般的な薬物療法にMPHがあり、注意や認知機能の改善に作用する。ドーパミンとノルアドレナリンの再取り込み阻害薬であるMPHは、シナプス間隙におけるモノアミンの濃度を上昇させ、神経伝達を亢進させる。MPHはADHD児の70%に有効であると報告とされるが、無効であったとする症例報告、体重増加不良、チック、不眠、頭痛などの副作用の問題があり、MPH治療介入時に適応の有無を判断する客観的指標が必要とされる。

近年開発と応用が進んだfNIRSは、低拘束かつポータブルな無侵襲の脳機能イメージング法であり、MPH投与に対する脳機能変化の評価が行える可能性が高い。そこで、我々は、認知機能課題遂行時に多チャンネルfNIRSを用いて小児ADHDにおける前頭前野のoxy-Hb濃度変化を、MPH服薬前後で検証する解析系の発想に至った。ADHD児におけるMPH効果の検討報告として、fMRIを用いた検討では、健常群との比較、無作為プラセボ二重盲検法を用いた検討した報告や、MPHのwash out実施後にon-drug、off-drugで検討した報告がある。一方で、多チャンネルfNIRSを用いたADHDに対するMPHの治療効果の検討はなかった。

そこで、まず第一段階では、fNIRS の利点を活かし、我々は、注意欠陥多動性障害(ADHD)の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる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 を用いて評価する手法の確立を目的とした解析系が可能であるか否かを検討した。実験系は、3 時間以内かつ 1 日の通院で実施可能な系とし、臨床現場で利用可能性に重点を置いた。

第二段階では、上記の系に関して、神経薬理的な基盤を確実なものとするために、健常児の脳機能、MPH 服用前後の ADHD 児の脳機能変化を観察するために、二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験を用いた検討を実施した。

第三段階では、ADHD の脳機能特性をさらに詳細に検討するために、抑制機能に加えて注意機能に焦点をあてた脳機能学的検討を実施した。すなわち、注意機能課題(Odd ball 課題)を用いて 6 歳の児を含めた小児 ADHD と健常児に対して fNIRS 解析を実施し、二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験を用い、注意機能関連脳領域における、MPH 服用前後の小児 ADHD の脳機能変化を検討した。

これらの三段階の検討を通じ、本研究では、ADHD に対する 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可能であることを示すことを目的とした。

B. 研究方法

(1)対象

いずれの試験においても、両親、本人からインフォームドコンセントが得られた、WISC-III (Wechsler Intelligence Scale of Children-Third Edition) で full IQ が 70 以上、DSM-IV で ADHD と診断された児童を主対象とした。ADHD 児については、解析時は各対象者の通常服用量を投与した。

第一段階の検討においては、平均年齢 9.7 歳 (2.4 SD、7 歳 ~ 14 歳)の右利き、男児 11 名、女児 1 名が参加した。Full IQ は全員 70 以上であった(平均 91.7、SD 8.1、77 ~ 110)。対象者全員が、MPH(18-45 mg/day)を 1 週間 ~ 3.6 年間服薬していた。

第二段階の検討においては、同意が得られた、16 人の ADHD 児、右利き、IQ が 70 以上を満たす 6-13 歳 (平均 8.8、SD2.2) の男児 12 名、女児 4 名を対象とした。また、ADHD 群と年齢、性別を統計学的に合致させた 6-13 歳 (平均 8.9、SD2.4) の対照群 (男児 10 名、女児 6 名) 16 人が本研究に参加した。

第三段階の検討においては、22 人の ADHD 児、右利き、知能指数が 70 以上を満たす 6-14 歳 (平均 9.5、SD2.0) の男児 19 名、女児 3 名を対象とした。また、ADHD 群と年齢、性別を統計学的に合致させた 6-13 歳 (平均 8.9、SD2.4) の対照群 (男児 10 名、女児 6 名) 16 人が本研究に参加した。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学付属病院の倫理委員会に承諾を得た。

(2) 刺激と課題

第一段階については、被験者は MPH 服用前と服用 1.5 時間後の 2 回、Go/NoGo 課題遂行時に fNIRS 計測を実施した。1 ブロック (Go 課題、Go/NoGo 課題の順番

に提示、27 秒間施行)を 8 回、合計 8 ブロックを実施した。Go/NoGo 課題条件は、提示された 4 種類の動物のうち、NoGo 刺激 1 種類以外は反応ボタンをできるだけ早く押す事ように教示した。課題は Go 課題条件(ベースライン)と Go/NoGo 課題条件(ターゲット)が交互に実施された。NoGo 刺激の出現頻度は Go/NoGo 課題全体の 50 %に設定した。刺激は、4 種の動物(キリン、ゾウ、ライオン、トラ)からなるカラー画像を用いた。刺激提示時間は 1000 ms、刺激間隔時間は 1000 ms とした。

第二段階については、対照群は薬剤を介入せず 1 回のみ計測した。fNIRS 解析中に Go 課題、Go/NoGo 課題を交互に提示(1 ブロック)を合計 6 回実施した。刺激課題の解析指標は、Go/NoGo 課題中の Go 課題反応時間、Go 課題正答率、NoGo 課題正答率とした。全 6 ブロックの平均値を計算し、統計解析は、Student's t 検定を用いた。対照群(薬物内服なし)と ADHD 群(薬物服用前、MPH 服用後、PLA 服用後)の比較、ADHD 群内における比較では、MPH 服用前後、PLA 前後、MPH 服用前後と PLA 薬服用前後を比較した。

第三段階については、対照群は薬剤を介入せず 1 回のみ計測した。本研究で採用した Odd ball 課題は、運動反応を調整した視覚性 Oddball 課題である。ベースラインブロックと Odd ball ブロックを交互に提示し、合計 6 回実施した。

全 6 ブロックの平均値を計算し、統計解析は、Student's t 検定を用いた。対照群(薬物内服なし)と ADHD 群(薬物服用前、MPH 服用後、PLA 服用後)の比較、ADHD 群内における比較では、MPH 服用

前後、PLA 前後、MPH 服用前後と PLA 薬服用前後を比較した。

(3) MPH 投与

第一段階の検討では、非薬剤投与期間を 24 時間に設定した。第二・第三段階については、より確実に薬理学的効果を検討するため、非薬剤投与期間を 4 日間とした。1 回目の計測後に MPH (OROS-methylphenidate / Concerta)を通常服用量を投与し、1.5 時間後に 2 回目の計測を行った。第二、第三段階については、二重盲検クロスオーバー試験手順にしたがってプラセボ薬も導入した。

(4) fNIRS 計測

脳機能解析装置は、多チャンネル光トポグラフィー(株式会社日立メディコ製 ETG-4000, 半導体レーザー 2 波長 695nm,830nm)を用いた。本研究の解析には、より変動幅が大きく、ノイズに耐える酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)値を採用した。サンプリング時間は 0.1 秒とした。光センサーのチャンネル 1 からチャンネル 22 を左右頭部に配置した。プローブ間の距離は 3cm とした。計測部位の位置推定には、バーチャルレジストレーション法を用い、結果は、MNI (Montreal Neurological Institute)座標系に表現した。

fNIRS 実施時に同時遂行した課題について、ブロックデザイン用いて、課題区間とベースライン区間のコントラストを用いて大脳皮質の oxy-Hb 濃度を観察した。

計測データの前処理として、アーチファクトの低減を目的に、ドリフト成分の除去、ベースラインの平坦化を目的に、ハイパスフィルタをカットオフ値、

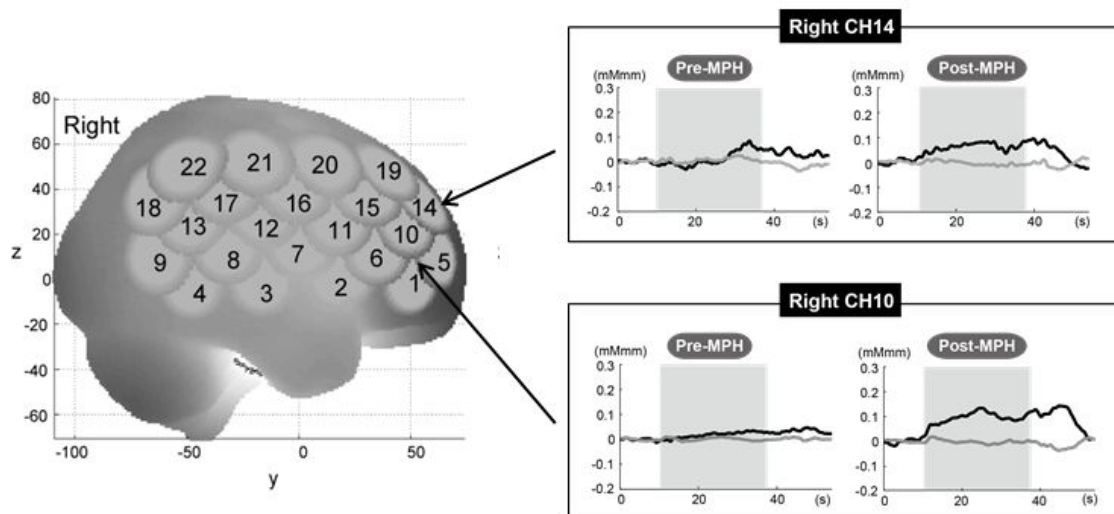


図 1：右側頭部に設置した fNIRS のチャンネルプローブの脳部位推定に、Montreal Neurological Institute(MNI)座標系を用いて再現した頭表の上において、仮想的に fNIRS のプローブを配置し、その位置情報から脳部位を確率的に推定する、バーチャルレジストレーション法を実施した。MPH 服用後に oxy-Hb 濃度（単位：mM mm）の有意な上昇を示した、右中前頭回、下前頭回の領域にあたる右 Ch10、Ch14 における MPH 前後の oxy-Hb シグナル（黒線）と deoxy-Hb シグナル(灰色線)の推移を示した。

0.01Hz とした。また、心拍による影響を除去するためにハイパスフィルタを、カットオフ値、0.8 Hz とした。前処理後に課題開始 10 秒前をベースラインとし、課題開始 4 秒後から 20 秒間の oxy-Hb 濃度のピーク値とベースラインの oxyHb 平均濃度の差分を t-test with Bonferroni Method による被験者内計画の多重比較を実施した。チャンネル毎に統計処理を実施した。

C. 研究結果

(1) 第一段階：fNIRS 計測による MPH 投与効果観察の可能性検証

Go/NoGo 課題遂行時の全チャンネルにおける oxy-Hb 値の平均と各チャンネルにおける値を比較では、MPH 服用前では全領域に有意な活性はなかった。MPH 服用後で

は、右チャンネル 10、14、15、22 において有意であった。これらの領域は Go/NoGo 課題に関連すると考えられた前頭前野背外側部、前頭前野腹外側部に位置していた。MPH 服用前後の Oxy-Hb 濃度に関しては、右チャンネル 10、14 において服用後に有意な上昇を認めた。空間解析でこの領域は、右中前頭回、下前頭回であった（図 1）。

(2) 第二段階：Go/NoGo 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討

脳機能解析結果では、対照群に比して、薬剤服用前の ADHD 群の右前頭前野の活性は、抑制課題中に低下し、MPH 内服後に改善した(図 2)。一方で、プラセボ内服後には改善しなかった。ADHD 群における MPH 服用前後とプラセボ薬服用前後の変化の比較検討では、fNIRS 解析では、

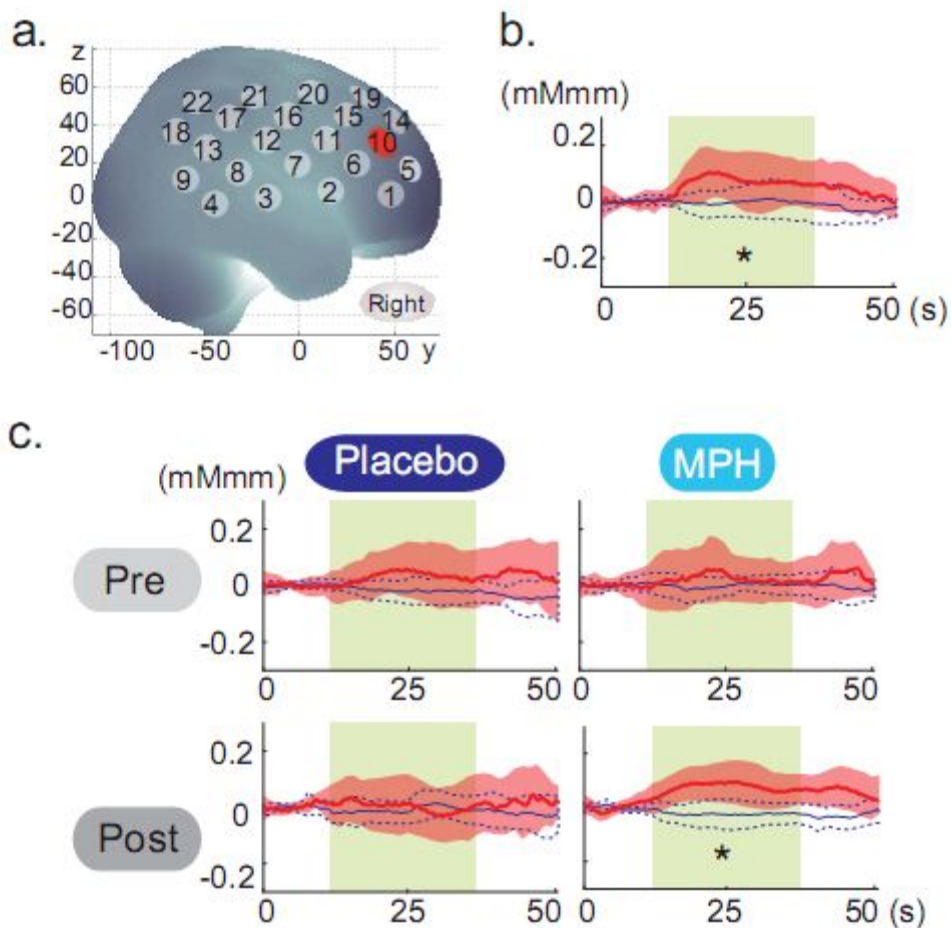


図2 Go/NoGo 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討：脳機能データ解析結果
 右 ch10 における oxyHb (赤線)、deoxyHb (青線) の波計を示した (単位: mM・mm)。
 緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統計学的に有意 (one-sample t-test, $p < .05$) な上昇を示した oxyHb 波計に「*」を付けている。

- a. 対照群に設置した全チャンネルのうち、有意に oxyHb が上昇したチャンネル、右 ch 10 を赤色でプロットした。
- b. 対照群における oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。
- c. ADHD 群における MPH、プラセボ服用前後の oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。

右前頭前野 (右中、下前頭回) において有意差を認めた ($P < 0.05$)。

(3) 第三段階：Oddball 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討

脳機能解析結果では、対照群に比して、薬剤服用前の ADHD 群の右前頭前野の活

性は、Oddball 課題中に低下し、MPH 内服後に改善した (図 3)。一方で、プラセボ内服後には改善しなかった。ADHD 群における MPH 服用前後とプラセボ薬服用前後の変化の比較検討では、fNIRS 解析では、右前頭前野 (右中、下前頭回) において有意差を認めた ($P < 0.05$)。

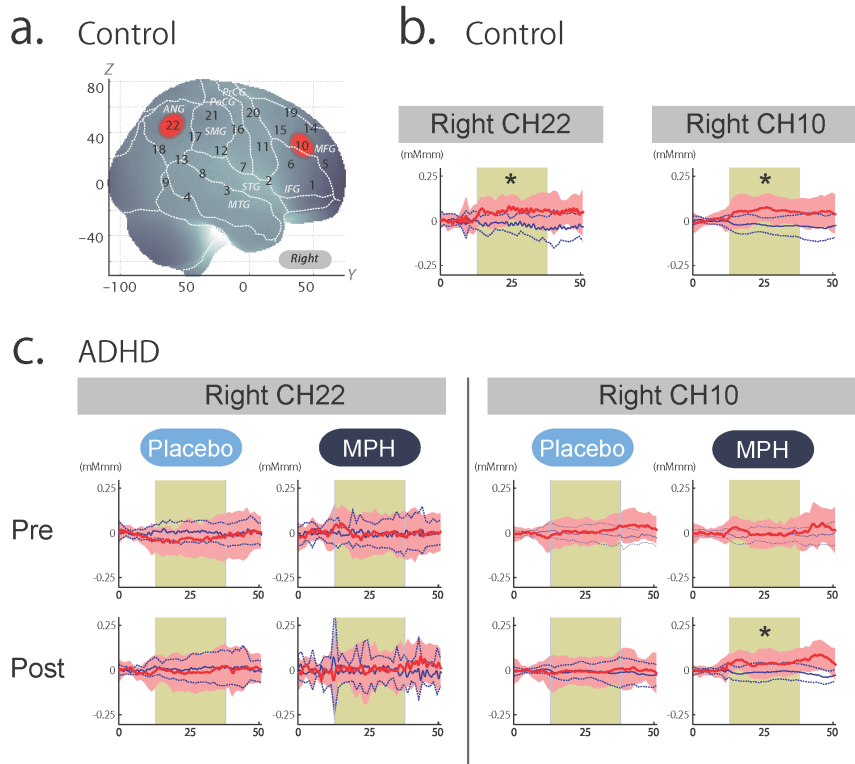


図3 Oddball課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討：脳機能データ解析結果
右 CH10（中・下前頭回）右 CH22（角回）における oxyHb（赤線） deoxyHb（青線）
の波計を示した（単位：mM・mm）。緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統
計学的に有意(one-sample t-test, $p < .05$)な上昇を示した oxyHb 波計に「*」を付けてい
る。

- 対照群に設置した全チャンネルのうち、有意に oxyHb が上昇したチャンネル、右 CH 10、
22 を赤色でプロットした。
- 対照群における oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。
- ADHD 群における MPH、プラセボ服用前後の oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示
した。CH10 のみで、MPH 服用後に有意な oxyHb 上昇が見いだされた。

D. 考察

本研究では、ADHD 児に対する 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のフィジビリティ検討をおこなった。この結果、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。この結果から、MPH の効果の局在は、右前頭前野外側部において

有意な oxy-Hb の増加として捉えられたと考えられる。

計測 1 回に費やした時間は、プローブ設置、実験の説明など、実験の工程全てを含めて 20 分以内であった。実験部屋には被験者の親も同席でき、通常の外来時と同じ環境で計測した。MPH の急性効果の判定を 3 時間の病院滞在時間の中で遂行可能であり、臨床応用可能な系であると考えられた。

しかしながら、この段階では、薬理学的な効果の検証としては不十分である。したがって、第二段階においては、より詳細な薬理学的検証をおこなうため、健常児との比較、プラセボ二重盲検法の導入を試みた。

この結果、本検査において、右前頭前野の機能不全が、MPH により回復する過程を、fNIRS によって可視化することに成功した。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。すなわち、Go/NoGo 課題における右前頭前野の賦活は、ADHD 児の病態を示す客観的評価マーカーとして、活用しうることが明らかとなった。fNIRS による脳機能検査は、頑健な解析系であり、小児 ADHD における早期診断や治療

のための補助的手法として臨床の現場で貢献可能と考えられた。

さらに、第三段階として、ADHD の中核症状の一つである注意機能障害に焦点を絞った解析を実施した。Oddball 課題遂行時に、定型発達児において右中・下前頭回、角回に活性を認めた。右中・下前頭回は注意機能を含む、実行機能関連領域とされ、Odd ball 課題遂行時に健常成人を対象とした多くの fMRI 研究において、右前頭前野と角回が、注意機能の中核であると報告されている。以上から、fNIRS を用いた本解析系は、定型発達児の注意機能関連領域である前頭前野と角回の機能を鋭敏に抽出可能な実験系と考えられる。

ADHD 児においては、治療薬内服前には右前頭前野と角回の機能は低下していた。したがって、ADHD の注意機能不全に右前頭前野と角回が関連すると考えられた。

MPH 内服後の脳機能変化については、MPH 内服後に右中・下前頭回の脳機能が改善したが、角回については改善しなかった。右中・下前頭回における脳機能の正常化については、対照群と MPH 内服後の ADHD 群の比較、MPH と PLA 内服後のいずれの比較条件においても統計学的に頑健な結果を示した。

MPH 内服後に角回（頭頂葉）の脳機能変化を認めなかった点については、薬理学的に MPH のモノアミントランスポー

ターの親和性の違いにより推測可能である。MPH は、ノルアドレナリン系 (NA) ドーパミン系 (DA) のいずれにも作用するとされる。しかし、MPH は DA トランスポーターにおける親和性は高く、ノルアドレナリントランスポーターに対しては親和性が低い。このことから、MPH 内服後における右前頭前野の賦活は、DA システムが関与する前頭前野と腹側被蓋野を結ぶ「mesocortical pathway」において、MPH のドパミントランスポーターの親和性上昇を反映すると考えられる。一方で、角回における賦活の欠如は、頭頂葉（角回）と青班核を結ぶ「Locus Coeruleus noradrenergic system」に対する親和性の変化がもたらされなかったためと推測される。

E. 結論

本研究における一連の検討によって、臨床現場で使用可能な実験系を用いて、MPH 服用後の脳活動の変化を Go/NoGo 課題、Oddball 遂行時に右前頭前野の活動の改善をバイオマーカーとして計測し、ADHD 児に対する MPH の早期効果を迅速簡便に判定することが可能であると推測された

第二、第三段階については、6 歳の児を含めた対象に対し、MPH の効果判定を、二重盲検法を用いて脳機能イメージング

解析した初めての報告となった。1 回の検査時間が 15 分以内と短く、課題に小児が親しみやすい動物を解析に使用した。実験部屋には被験者の親も同席でき、通常の外来時と近似の環境で計測した。本解析系の解析離脱率は 0 %であった。fMRI を用いた研究におけるデータ損失率 50 % と比して、小児への適応性に関して fNIRS は優れた手法であることが確認された。

今後の課題として、本解析系が ADHD 児のもう一つの治療薬であるアトモキセチンの薬理効果の検証に適応可能であるかどうかを検証する必要がある。また、より客観的な早期診断、治療効果ツールの構築のために、治療薬の長期服用効果の縦断的検討、定型発達時との鑑別、自閉症スペクトラムや学習障害などの ADHD 以外の発達障害との鑑別法開発等への展開が期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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.
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 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.

- [14] 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.
- [15] 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.

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし