

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田 正人
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成26(2014)年 3月

目 次

I . 総括研究報告

研究代表者 福田正人-----	1
-----------------	---

II . 分担研究報告

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

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	8 7
----------------------	-------	-----

IV . 研究成果の刊行物・別刷	-----	1 0 3
------------------	-------	-------

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

総括研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

研究代表者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野・教授）

研究要旨

2009年4月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS)の臨床場面でのさらなる実用化を図るため、多施設共同研究を行った。全国7施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者673名と健常者1007名を対象として、1施設のデータをもとに定めた基準にもとづいて他の6施設のデータを検討したところ、双極性障害・統合失調症の85.5%、うつ病の74.6%のデータを正しく分類できた（*NeuroImage* 85:498-507, 2014）。

こうした結果をもとに、この検査は「D236-2 光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014年4月より保険収載された。こうした実用化は、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

分担研究者

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

A. 研究の概要

(1) 研究目的

精神医療分野で初めての先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」(近赤外線スペクトロスコピー NIRS) について、精神疾患の早期診断に有用な検査システムを構築し、診療における補助検査として実用化することを目的とした。

(2) 研究方法

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

(3) 研究結果および考察

1) NIRS の基礎について

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

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

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

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

2) 気分障害について

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

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

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

3) 統合失調症について

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

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

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

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

4) 発達障害について

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

5) 鑑別診断における有用性について

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

6) NIRS データの背景について

NIRS 所見の背景をなす脳基盤につい

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

(4) まとめ

1) 達成度について

NIRS の技術的基礎について検討を行い、気分障害・統合失調症・発達障害の診断、重症度・病態・薬効の評価、発症・予後・診断変更の予測などに NIRS データが有用であることを示したうえで、多施設共同研究において先進医療でもちいられる NIRS データがうつ状態の鑑別診断補助の有用性を示すことができ、さらにその脳基盤についての検討も開始し、それらの結果を論文として公表することで「実用化研究」の目的を概ね達成できた。

2) 研究成果の学術的意義について

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

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

3) 研究成果の行政的意義について

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

4) NIRS 検査の普及と均質化

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

B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察

(1)NIRS 研究 (分担：榊原)

精神疾患の早期診断・治療や予防においては、客観的な検査指標を用いることで、各臨床病期に応じた適切な医療の選択が可能となると考えられるが、未だ確立していない。本研究は、臨床応用可能性の高いと考えられる NIRS を臨床症状との関連を病初期から縦断的に検討し、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的としている。同時に、その精度を高めるため同時期に縦断的に測定した MRI・ERP/MEG・神経心理検査(BACS)・遺伝子・生化学マーカーの各臨床検査指標との関連研究も行っている。今年度は、双生児研究の手法を用いて前頭葉における NIRS 信号の一部が遺伝的影響を受けていることを報告した。また、NIRS 測定を行った患者の転帰をフォローし、発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)において後に統合失調症を発症した者とそうでない者、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断される患者群において、後に双極性障害への診断変更が必要となった者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較し、予備的な検討ながら、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性が示唆された。

(2)NIRS 研究 (分担：野田)

精神科の課題であった診断の客観性の乏しさに対して、近赤外線光トポグラフィー (near-infrared spectroscopy: NIRS) を用

いた大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD)、双極性障害 (bipolar disorder: BP)、統合失調症の鑑別診断補助としての有用性が評価されて 2009 年 4 月に先進医療に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として承認された。しかし、NIRS 信号の生物学的背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。

健常者を含む 39 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、健常者を除いた被験者において、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左背外側前頭前野を中心に有意な正の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、背外側前頭前野における NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

(3)NIRS 研究 (分担 : 石井)

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

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

(4)NIRS 研究 (分担 : 檀)

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

示唆された。

(5)NIRS 研究 (分担：大溪)

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

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

(6)NIRS 研究 (分担：福田)

2009 年 4 月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS)の臨床場面でのさらなる実用化を図るため、多施設共同研究を行った。全国 7 施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者 673 名と健常者 1007 名を対象として、1 施設のデータをもとに定めた基準にもとづいて他の 6 施設のデータを検討したところ、双極性障害・統合失調症の 85.5%、うつ病の 74.6% のデータを正しく分類できた (Takizawa *et al.*: *NeuroImage* 85:498-507)。

こうした結果をもとに、この検査は「D236-2 光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014 年 4 月より保険収載された。こうした実用化は、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

(7)MRI 研究 (分担：山下)

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

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

(8)MRI 研究 (分担：鈴木)

統合失調症の神経発達病態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症 (FES) 患者、および健常者を対象に、構造 MRI を用いて視床間橋および透明中隔腔の出現頻度を調べ、大きさを計測した。また、同じく FES 患者と健常者、および At Risk Mental state (ARMS) 患者における嗅溝の深さを計測した。視床間橋の前後長は患者群で健常者群より短く、縦断的検討では両群ともに経時的な短縮を示した。透明中隔腔の大きさには両群間の差や経時的な変化はなかった。FES 患者群の嗅溝は健常者群より有意に浅かったが、両群ともに経時的な変化は示さなかった。また ARMS 患者においても、健常者に比較して嗅溝が有意に浅かった。

(9)MRI 研究 (分担：根本)

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

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

(10)ERP 研究 (分担：住吉)

精神病発症ハイリスク (at-risk mental state, ARMS) 者における事象関連電位の変化と発症予測への応用について、reorienting negativity (RON) およびミスマッチ陰性電位 (MMN) を対象に検討した。ARMS 者、初発統合失調症 (first episode schizophrenia, FES) 患者、慢性統合失調症 (chronic schizophrenia, CS) 患者、健常者 (normal controls, NC) それぞれ 19 名を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに NC > FES 患者、NC > CS 患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群 < non-converters 群の有意差を認めた。converters 群と FES 群、および non-converters 群と NC 群間には有意差は認めなかった。さらに、converters 群の RON 振幅は non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

(11)血中物質研究 (分担：橋本)

以前、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の前駆体 proBDNF は、うつ病患者では差がないが、成熟型 BDNF 濃度はうつ病患者で有意に減少していることを報告した。

双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は、健常者と比較して低下したが、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

E. 結論

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

こうして標準化された検査法について、全国 7 施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者 673 名と健常者 1007 名を対象とした多施設共同研究を行い、双極性障害・統合失調症の 85.5%、うつ病の 74.6%のデータを正しく分類できたという結果を得た。この結果をもとに、先進医療の検査は「D236-2 光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014 年 4 月より保険収載された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（英文原著論文に限定）

- [1] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [2] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377.
- [3] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.
- [4] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [5] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent

- sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.
- [6] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [7] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.
- [8] Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. (2014) Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 38(3-4):153-160.
- [9] Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T. (2014) Network analysis for motives in suicide cases: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(4):299-307. doi: 10.1111/pcn.12132.
- [10] Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, Kasai K. Potential biomarker of subjective quality of life: Prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Soc Neurosci.* 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
- [11] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress. *Cereb Cortex.* 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
- [12] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:498-507.
- [13] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:508-17.
- [14] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:518-26.
- [15] Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K. Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *Neuroimage.* 2014 Jan 15;85 Pt 1:527-34.
- [16] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage.* 2013 Dec;83:158-73.

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

- Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [28] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in BCL9 gene and schizophrenia in a Japanese population: Association study, meta-analysis and cognitive functional analysis. *Journal of Medical Biochemistry* (in press)
- [29] Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linc A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C: Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* (in press)
- [30] Ikeda E, Shiozaki K, Ikeda H, Suzuki M, Hirayasu Y: Prefrontal dysfunction in remitted depression at work reinstatement using near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research Neuroimaging* 214: 254-259, 2013
- [31] Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG: Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150: 484-490, 2013
- [32] Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H: Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia Research* 147: 355-361, 2013
- [33] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 149: 186-187, 2013
- [34] Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67: 540-548, 2013
- [35] Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Molecular Autism* 4: 38, 2013
- [36] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Science Report* 3: 1139, 2013
- [37] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirosawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum

- disorder. *PLoS ONE* 8: e56087, 2013
- [38] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirose T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* 2: 394-401, 2013
- [39] Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 212: 150-153, 2013
- [40] Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M: LORETA Current Source Density for Duration Mismatch Negativity and Neuropsychological Assessment in Early Schizophrenia. *PLoS One* 8 :e61152, 2013
- [41] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* 8 :e54080, 2013
- [42] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Itoh T, Suzuki M: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33: 263-266, 2013
- [43] Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* 39: 720-728, 2013
- [44] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- [45] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [46] Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013) Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [47] Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M. (2014) Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [48] Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Okazaki Y, Kasai K. (2014) Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, in press.
- [49] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of

- methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS. *Neurophotonic*. 2014; in press
- [50] Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; in press
- [51] Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G. Referential framework for transcranial anatomical correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. *Neuroscience Research*. 2014; in press.
- [52] Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85(1), 92-103.
- [53] Dan H, Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126, 208-216.
- [54] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029]
- [55] Koseki S, Noda T, Yokoyama S, Kunisato Y, Ito D, Suyama H, Matsuda T, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Nakazawa K, Yoshida S, Arima K, Suzuki S. (2013) The relationship between positive and negative automatic thought and activity in the prefrontal and temporal cortices: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *J Affect Disord*. 151(1):352-9.
- [56] Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Noda T, Obu S, Nakata Y, Higuchi T, Kunugi H. (2013) Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain. *J Psychiatr Res*. 47(10):1383-8.
- [57] Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H. (2013) Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging*. 31(6):990-5.
- [58] Kunugi H, Koga N, Hashikura M, Noda T, Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaka J, Kanemoto N, Higuchi T. (2013) Validation of computer-administered clinical rating scale: Hamilton Depression Rating Scale assessment with Interactive Voice Response technology--Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 67(4):253-8.
- [59] Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Ikakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. (2013) Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. *Hepato Res*. doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of

- print]
- [60] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013
- [61] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin1A receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- [62] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33:263-6, 2013
- [63] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013
- [64] Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67:182-8, 2013
- [65] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [66] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: consideration of the structure and the predictability of intelligence. *Psychiatry Research* 210:773-9, 2013
- [67] Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT1A receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- [68] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 16;7:140
- [69] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 21;7:148
- [70] Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152:421-9, 2014
- [71] Uehara T., Sumiyoshi T., Rujescu D., Genius J., Matsuoka T., Takasaki I., Itoh H., Kurachi M.: Neonatal exposure to MK-801 reduces mRNA expression of mGlu3 receptors in the medial prefrontal cortex of adolescent rats. *Synapse* 68:202-208, 2014
- [72] Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O.: Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)

- [73] Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [74] Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Effect of sleep on memory organization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- [75] Higuchi Y., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「生体光計測装置」(川崎真護, 市川祝善, 川口文男, 川口英夫, 田中尚樹, 三國雅彦, 福田正人; 第 4555230 号, 登録年月日 2010.7.23.)が、EU で成立した(第 1665985B1 号, 2013.8.14.登録)。

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））
分担研究報告書

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〕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

2009年4月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS)の臨床場面でのさらなる実用化を図るため、多施設共同研究を行った。全国7施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者673名と健常者1007名を対象として、1施設のデータをもとに定めた基準にもとづいて他の6施設のデータを検討したところ、双極性障害・統合失調症の85.5%、うつ病の74.6%のデータを正しく分類できた（Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507）。こうした結果をもとに、この検査は「D236-2 光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014年4月より保険収載された。こうした実用化は、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

A. 研究目的

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 光トポグラフィー 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。

精神疾患については、2009 年 4 月に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。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。

(1) 先進医療の適応

先進医療の対象となるのは、うつ症状を呈している、ICD-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、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。

(2) 先進医療の施設基準

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、精神科または心療内科について5年以上の経験がある、精神保健指定医である、光トポグラフィー検査について1年以上の経験がある、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、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、神経内科または脳神経外科の常勤医がいる、臨床検査技師がいる、医療機器保守管理体制が整備されている、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、医療安全管理委員会が設置されている、光トポグラフィー検査について5例以上の実績がある。

このように先進医療として認められ25施設で実施されてきた精神疾患のNIRSについて、さらに実用化を図ることを、

本研究の目的とした。

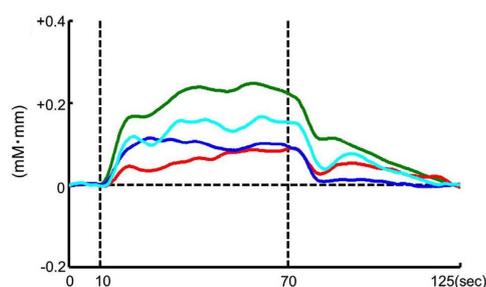
B. 研究方法と C. 研究結果

(1) 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)。

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。

プレスリリース

この多施設論文については、2013.6.17.にプレス発表を行った。その内容は以下のようなものであった。

【概要】

精神医療において精神疾患は、問診により得られる情報に基づいて診断や治療されることが主流であり、客観的な「バイオマーカー(生物学的指標)」に基づいて進められていないことが問題とされてきました。精神疾患の鑑別診断や治療評価の際に患者や医師の助けとなるバイオマーカーを確立することは、精神疾患の診断や治療を評価できる検査の開発につながり、ひいては個別治療の質の向上を

もたらすだろうと考えられています。

群馬大学大学院 医学系研究科 神経精神医学 教授 福田正人、東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野 助教 滝沢龍、教授 笠井清登らのグループは、うつ症状を伴う精神疾患(大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症)の鑑別を診断する指標として、光トポグラフィーにより得られる脳機能指標の有用性を検討しました。本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター(NCNP)など日本全国の7施設が参加する多施設共同研究として行われ、うつ症のある患者さん673名と健常者1,007名が課題を実施している間の脳機能を、光トポグラフィーを用いて測定しました。その結果、脳機能指標を用いた鑑別診断では、大うつ病性障害と臨床診断された患者さんのうち74.6%、双極性障害もしくは統合失調症と臨床診断された患者さんのうち85.5%を正確に鑑別できました。さらに、同じ脳機能指標を用いて全く独立に光トポグラフィーを用いた測定を行ったところ、残りの6施設においても同等の結果が得られました。本研究は、光トポグラフィー由来の脳機能指標により、うつ症状を伴う精神疾患の鑑別診断を高い判別率で行えることを示した初めての大規模研究です。加えて、本研究での鑑別診断は、精神医療分野で唯一の先進医療として、厚生労働省に承認されている「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」と同様の方法で行われており、大規模かつ多施設研究によって、精神疾患の鑑別診断補助における光トポグラフィー検査の一定の有用性を再検証したものです。

本成果は、NeuroImage 電子版にて6月10日（米国西海岸夏時間）に発表されました。なお、本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また文部科学省新学術領域研究などの助成を受けて行われました。

【研究の背景】

DALYs (Disability-Adjusted Life Years) という、疾病により失われた生命や生活の質を包括的に測定するための指標を用いると、精神・神経疾患全体では心血管疾患やガンと同等の疾病負担があることが知られています。年齢別で考えると、特に思春期から若年成人期に集中して疾病負担の割合が高くなっています。したがって、早期に正確な精神疾患の診断と治療が行われることが望まれており、そのための客観的なバイオマーカーの開発が期待されてきました。しかしながら現状は、精神疾患の診断は患者本人や家族からの報告と医師による見立て（言動の観察と病状変化）から行われています。そのため、治療の過程で診断や治療方針が変更されることもしばしばで、残念ながら、正確な診断や治療の遅れをきたすこともあります。

精神疾患の鑑別の中でも、さまざまな診断で共通して存在しうる「うつ症状」は、臨床現場の医師たちにも鑑別診断が難しい症状の一つと考えられています。当初は「うつ症状」だけを呈しているうつ病（大うつ病性障害）と診断しても、その後に治療の過程で「躁症状」や「精神病症状」を呈して、双極性障害や統合失調症であったことがわかる場合も少なくないのです。そのため、共通した「う

つ症状」があっても、鑑別診断に役立つバイオマーカーが期待されています。

こうした診断や治療に役立つバイオマーカーとして、血液検査を筆頭に、さまざまな試みが行われています。神経画像測定 (Neuroimaging) もその一つの候補であり、特に光トポグラフィー検査は、簡便で非侵襲的であり、明るい部屋で自然な座った姿勢で、短時間に検査を受けることができることから、患者さんへの負担が少ないものです。病状や身体的条件による制約が少ない利点があるため、精神疾患のための臨床応用の面から期待されています。日本では、精神医療分野で唯一の先進医療「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」として2009年に承認され、その有用性の評価が日本全国で続いています。

これまで神経画像研究は、患者群と健常被検者群とのグループ平均としての比較や、患者群同士のグループ平均としての比較による数十例程度のグループ間の比較検討が一般的でした。それに対して、本研究では実際の臨床場面での応用可能性を検討するために、神経画像検査を個別に鑑別診断補助として用いる場合、個人レベルでどの程度の精度が得られるのかを大規模な多施設研究で明らかにすることを試みました。

【研究の内容】

本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター (NCNP)・昭和大学 (現・慶應大学)・福島県立医科大学・鳥取大学・三重大学の多施設共同研究として進め、精神疾患 673 名・健常者 1,007 名を対象としました。共通して「う

つ症状」がある 3 つの精神疾患（大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症）のうち、一人一人をどの程度正確に鑑別できるかを、光トポグラフィー検査による脳機能計測の指標から検討しました。1施設のデータでの結果だけでなく、同じ脳機能指標を用いて、全く独立に計測した残りの 6 施設データでも同様の結果が得られるかを再確認することで、一般化への可能性の高さを確認することを目的としました。

すべての施設で、同じ簡便な言語流暢性課題中の脳機能測定を同じ様式の光トポグラフィー検査で行い、計測信号の時間的变化から特徴的な指標を抽出しました。その指標から臨床診断と比較すると、大うつ病性障害のうち 74.6%、双極性障害もしくは統合失調症のうち 85.5%を正確に鑑別することができました。1施設のみでも残りの 6 施設でも同等の結果を示しました。

本研究は、主要な精神疾患の鑑別診断補助において、光トポグラフィー検査の有用性を示した初めての大規模研究です。光トポグラフィー検査により、うつ症状を伴う精神疾患（大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症）の鑑別診断補助を高い判別率で行うことが出来ることを示唆しています。

【今後の展望】

本成果は、精神医療分野におけるバイオマーカーとしての可能性の一端を示したものです。今後の研究では、治療の必要性の判断、治療効果の判定、予後の予測、スクリーニングなどのツールとして、この方法論だけでなく様々な方法論で、

応用の可能性をさらに検討していくべきであると考えています。

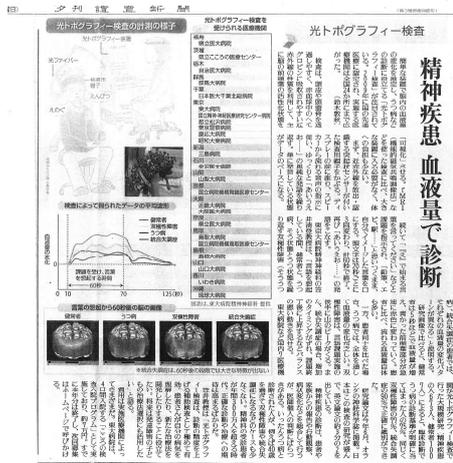
光トポグラフィーの信号は、年齢や性別によって多少異なる傾向があると言われており、本研究では各疾患群の年齢と性別の割合を同じように揃えて検討しました。一方で、年齢と性別を揃えずに検討しても同様な結果になることも確認しました。そのほか、自律神経系などの身体状況や脳解剖学的な個人差によって一部で影響を受ける可能性が指摘されており、さらなる研究が必要です。将来これらの光トポグラフィー検査への影響を正確に組み入れることができれば、結果の精度向上にもつながると考えられます。

こうした取組みが、精神疾患についての研究成果を診断や治療に役立つ臨床検査として実用化する最初の例となり、今後さまざまな研究成果の実用化を進めるうえでの先例としての役割を果たすことになることが期待されます。

メディア報道

上記のプレス発表を受け、日経産業新聞や読売新聞での報道が行われた。

うつ症状、高精度で特定
難病と光トポグラフィーで
研究の進歩は、脳機能計測の指標から抽出した特徴的な信号を比較することで、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症の鑑別診断補助を高い判別率で行うことが出来ることを示唆しています。



(2) 保険収載内容

上記の結果などをもとに、精神疾患についての光トポグラフィー検査は2014年4月より保険収載となった。

保険収載項目

D236-2 光トポグラフィー

2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの

イ．地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医による場合 400 点

ロ．イ以外の場合 200 点

注1 2について、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において行われる場合に限り算定する。

注2 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関以外の保険医療機関において行われる場合には、所定点数の100分の80に相当する点数により算定する。

(脳波検査等) 通則区分番号 D235 から

D237-2 までに掲げる脳波検査等については、各所定点数及び区分番号 D238 に掲げる脳波検査判断料の所定点数を合算した点数により算定する。

D238 脳波検査判断料 180 点

保険請求要件

ア．抑うつ症状を有している場合であって、下記の(イ)から(ハ)を全て満たす患者に実施し、当該保険医療機関内に配置されている精神保健指定医が鑑別診断の補助に使用した場合に、1回に限り算定できる。また、下記の(イ)から(ハ)を全て満たしており、かつ、症状の変化等により、再度鑑別が必要である場合であって、前回の当該検査から1年以上経過している場合は、1回に限り算定できる。

(イ) 当該保険医療機関内に配置されている神経内科医又は脳神経外科医により器質的疾患が除外されていること。

(ロ) うつ病として治療を行っている患者であって、治療抵抗性であること、統合失調症・双極性障害が疑われる症状を呈すること等により、うつ病と統合失調症又は双極性障害との鑑別が必要な患者であること。

(ハ) 近赤外光等により、血液中のヘモグロビンの相対的な濃度、濃度変化等を測定するものとして薬事法上の承認又は認証を得ている医療機器であって、10チャンネル以上の多チャンネルにより脳血液量変化を計測可能な機器を使用すること。

イ．当該検査が必要な理由及び前回の実施日(該当する患者に限る。)を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

保険点数についての定め

2. 抑うつ状態の鑑別診断の補助に使用するもののイ. 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は、以下のア～ウのいずれかの要件を満たした場合に算定できる。

ア. 精神科救急医療体制整備事業の常時対応型精神科救急医療施設、身体合併症対応施設、地域搬送受入対応施設又は身体合併症後方搬送対応施設であること。

イ. 精神科救急医療体制整備事業の輪番対応型精神科救急医療施設又は協力施設であって、次の又はのいずれかに該当すること。

時間外、休日又は深夜における入院件数が年4件以上であること。そのうち1件以上は、精神科救急情報センター（精神科救急医療体制整備事業）、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県（政令市の地域を含むものとする。以下、本区分に同じ。）市町村、保健所、警察、消防（救急車）等からの依頼であること。

時間外、休日又は深夜における外来対応件数が年10件以上であること。なお、精神科救急情報センター（精神科救急医療体制整備事業）、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県、市町村、保健所、警察、消防（救急車）等からの依頼の場合は、日中の対応であっても件数に含む。

ウ. 当該保険医療機関の精神保健指定医が、精神科救急医療体制の確保への協力を行っており、次の又はのいずれ

かに該当すること。

時間外、休日又は深夜における外来対応施設（自治体等の夜間・休日急患センター等や精神科救急医療体制整備事業の常時対応型又は輪番型の外来対応施設等）での外来診療又は救急医療機関への診療協力（外来、当直又は対診）を年6回以上行うこと。（いずれも精神科医療を必要とする患者の診療を行うこと。）

精神保健福祉法上の精神保健指定医の公務員としての業務（措置診察等）について、都道府県に積極的に協力し、診察業務等を年1回以上行うこと。具体的には、都道府県に連絡先等を登録し、都道府県の依頼による公務員としての業務等に参画し、次のイからホのいずれかの診察あるいは業務を年1回以上行うこと。

イ. 措置入院及び緊急措置入院時の診察

ロ. 医療保護入院及び応急入院のための移送時の診察

ハ. 精神医療審査会における業務

ニ. 精神科病院への立ち入り検査での診察

ホ. その他都道府県の依頼による公務員としての業務

施設基準

(1)精神科又は心療内科及び神経内科又は脳神経外科を標榜する保険医療機関であること。

(2)当該療法に習熟した医師の指導の下に、当該療法を5例以上実施した経験を有する常勤の精神保健指定医が2名以上勤務していること。

(3)神経内科又は脳神経外科において、

常勤の医師が配置されていること。

(4)常勤の臨床検査技師が配置されていること。

(5)当該療養に用いる医療機器について、適切に保守管理がなされていること。

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

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

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

2. 適合していない場合には所定点数の100分の80に相当する点数により算定することとなる施設基準 施設共同利用率について別添2の様式26の2に定める計算式により算出した数値が100分の20以上であること。

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

光トポグラフィーの施設基準に係る届出書添付書類

1 光トポグラフィーを算定するための届出等

(1) 届出を行う光トポグラフィーの区分 (該当するものに○をつけること)

① 第26の2の1に規定するもの (即ち症状の鑑別診断の補助に使用する場合であって、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)

② 第26の2の2に規定するもの (即ち症状の鑑別診断の補助に使用するものであって、①以外の場合)

③ 第26の2の3に規定するもの (適合していない場合には所定点数の100分の80に相当する点数により算定することとなる施設基準)

(2) 届出種別

・新 築 届 出 (実績期間 年 月～ 年 月)

・再 度 の 届 出 (実績期間 年 月～ 年 月)

・機 器 増 設 による届出 (実績期間 年 月～ 年 月)

(3) 届出年月日 平成 年 月 日

(4) 標榜診療科名 (施設基準に係る標榜科名を記入すること。)

(5) 当該療法を5例以上実施した経験を有する常勤の精神保健指定医の氏名等 (2名以上)

診療科名	氏 名	当該療法の経験例数	指定番号	当施設・精神保健センターが実施している研修の修了の有無(1名以上)
		例		有 ・ 無
		例		有 ・ 無
		例		有 ・ 無

(6) 神経内科又は脳神経外科の常勤医師の氏名等

診療科名	氏 名

(7) 常勤の臨床検査技師の氏名

(8) 保守管理の計画 有 ・ 無

(9) 当該施設医療機関における精神科電気痙攣療法の実施件数 (5例以上) 例

(10) 施設共同利用率の算定

① 当該検査機器を使用した全患者数 _____ 名

② 当該検査機器の共同利用を目的として他の保険医療機関からの依頼により検査を行った患者数 _____ 名

③ 特別の関係にある保険医療機関での紹介の場合及び検査を実施する保険医療機関へ転院目的で紹介された場合に該当する患者数 _____ 名

④ 施設共同利用率 = (②+③) / (①+③) × 100% = %

2 「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」の実態に係る要件

(1) 精神科救急医療体制整備事業で該当する施設を選択	<input type="checkbox"/> 常時対応型精神科救急医療施設 <input type="checkbox"/> 身体合併症対応施設 <input type="checkbox"/> 地域搬送受入対応施設 <input type="checkbox"/> 身体合併症後方搬送対応施設 <input type="checkbox"/> 協力施設	
	精神科救急医療体制整備事業で該当する施設を選択	<input type="checkbox"/> 常時対応型精神科救急医療施設 <input type="checkbox"/> 協力施設
(2)	① 当該施設医療機関の時間外、休日又は深夜における入院件数	件(≧4件)
	①のうち、精神科救急情報センター、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県、市町村、保健所、警察、消防(救急車)等からの依頼件数	件(≧1件)
(2)	② 当該施設医療機関の時間外、休日又は深夜における外来対応件数	件(≧10件)
	②のうち、精神科救急情報センター、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県、市町村、保健所、警察、消防(救急車)等からの依頼件数(夜間、休日又は深夜以外の依頼件数も含む。)	件
(3)	③ 当該施設医療機関の常勤の精神保健指定医が、他医療機関で時間外、休日又は深夜の外来診療や、救急医療機関への診療協力(外来、当直、対診等)を行った回数	回(≧2回)
	④ 当該施設医療機関の常勤の精神保健指定医が、都道府県等に協力し、診察業務等を行った回数	回(≧2回)

[取組上の注意]

1 「1」の(2)及び(10)は、特掲施設基準通知第2の4の(2)に定める共同利用率に係るものであること。

2 「D236-2」の「1」脳外科手術の術前検査に使用するもののみを実施する保険医療機関は、「1」の(1)、「2」(3)及び(10)のみを記載すること。

3 「1」の(5)、「6」及び(7)の職員の名、勤務の職種及び勤務時間について、別添2の様式4を添付すること。

4 「1」の(8)及び(9)については当該施設一覧(実施年月日、患者性別、年齢、主病名)を別添2の様式52により添付すること。

5 「1」の(5)の精神保健指定医について、指定番号を記載すること。また、研修を修了している場合は、修了証等の写しを添付すること。

6 「1」の(6)について、当該検査に用いる機器の保守管理の計画を添付すること。

7 「1」の(10)について

(1) ④による施設利用率が20%以上であること。

(2) 20%未満である場合には、それぞれの所定点数の80/100に相当する点数により算定するものであるが、当該検査を算定するにあたっては当該届出の必要があること。

(3) 「D236-2」の「1」脳外科手術の術前検査に使用するもの「2」即ち症状の鑑別診断の補助に使用するもの患者数の総数によって算出する。

7 「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」を掲げる場合、当該施設医療機関又は当該施設医療機関の常勤の精神保健指定医の届出後10年間の実績を記載し、「2」の(1)、「2」又は(3)のいずれかの要件を満たすこと。具体的には、(2)の場合、当該施設医療機関が精神科救急医療体制整備事業のいずれかの範囲に該当し又ははる条件を満たし、(3)の場合、③又は④の条件を満たすこと。実績等については、両方に対し速やかに回答できるように医療機関で保管すること。

様式 52

[光トポグラフィー] 検査・手術症例一覧

実施年月日	検査名・手術名	患者性別	患者年齢	主病名

様式 52

[精神科電気痙攣療法] 検査・手術症例一覧

実施年月日	検査名・手術名	患者性別	患者年齢	主病名

2013.04.050].

E. 結論

先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」のさらなる実用化を図るため、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。こうした結果をもとに、この検査は「D236-2光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014年4月より保険収載された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- [2] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.

- [3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- [4] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K (2013) A NIRS-fMIR investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043]
- [5] 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]

【邦文雑誌】

- [6] 福田正人 (2014) 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める。メディカル朝日 2014年2月号:22-23.
- [7] 福田正人 (2014) 光トポグラフィー検査は精神科医療をどう変えるのか? こころの元気+ 8(1):20.
- [8] 福田正人 (2013) 精神科領域におけるNIRS画像. In: 北川泰久・寺本明・三村将 編 『神経・精神疾患診療マニュアル』(日本医師会雑誌 第142巻・特別号(2)) S12.
- [9] 福田正人 (2013) 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理. 精神経誌

【書籍】

- [10] 福田正人 (2013) 発達精神病理としての統合失調症 - 脳と生活と言葉 . In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編(2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.59-66.
- [11] 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登(2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.753
- [12] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS . In: 山内俊雄・松田博史 『脳画像でみる精神疾患』, 新興医学出版社, 東京, pp. 91-110.

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M : Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. *International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation*, Tokyo, 2013.10.27.
- [2] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). *The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research "New Horizons of Schizophrenia"*, Seoul, 2013.10.25.
- [3] Sato T, Narita H, Takei Y, Suda M, Sakurai N, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M,

Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in pervasive developmental disorder revealed by multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) (P-26-016). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.

- [4] Suda M, Takei Y, Kawasaki S, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Two brain coherence during face-to-face conversation: near infrared spectroscopy study (P-26-017). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [5] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Yamaguchi M, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M : Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation (P-26-010). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [6] Fukuda, M : Real-world neuroimaging in psychiatry using near-infrared spectroscopy (Satellite Symposium SA-05: Schizophrenia as a disorder of adolescent mind and self-regulation). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.25.

【シンポジウム・招待講演 等】

- [7] 福田正人：統合失調症の臨床（教育講演）. 新学術領域「マイクロ精神病態」若手交流研究会，磯部，2014.2.13.
- [8] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介：NIRS から見た双極性障害．第12回 Bipolar Disorder 研究会，東京，2013.11.30.
- [9] 福田正人：NIRS データの特徴と波形判読の基礎．第2回 NCNP 光トポグラフィ判読セミナー，東京，2013.11.16.
- [10] 福田正人：Real-world neuroimaging しての NIRS の意義（教育講演 12・後半）. 第43回 日本臨床神経生理学会学術大会，高知，2013.11.8.
- [11] 須田真史, 武井雄一, 青山義之, 桜井

敬子, 成田耕介, 福田正人: NIRS を用いた対人会話場面中の脳機能モニタリング (シンポジウム 3). 第 43 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知, 2013.11.8.

[12] 福田正人: 光トポグラフィーについて. 第 4 回 国立精神・神経疾患研究センター病院光トポグラフィー講習会, 東京, 2013.9.28.

[13] 福田正人: 脳科学の発展と精神疾患(教育講演 III). 第 60 回 北関東医学会総会, 前橋, 2013.9.27.

[14] 福田正人: 心理現象・精神疾患の脳機能と近赤外線スペクトロスコピー NIRS. 神経変性疾患コンソーシアム J-CAN, 東京, 2013.8.31.

[15] 佐藤利正, 成田秀幸, 武井雄一, 須田真史, 桜井敬子, 山口実穂, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦: 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた広汎性発達障害の前頭葉機能についての検討. 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.6.

[16] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介: 精神疾患についての臨床応用の現状 (シンポジウム 2: NIRS の最前線). 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.5.

【一般演題】

[17] 田川みなみ, 武井雄一, 山口実穂, 藤原和之, 鈴木雄介, 須田真史, 成田耕介, 福田正人: ヒト安静時 MEG の前部帯状回における 帯域活動と MRS による GABA 濃度の関連について. 第 16 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 仙台, 2014.3.6.

[18] 舟根司, 佐藤大樹, 八幡憲明, 滝沢龍, 西村幸香, 木下晃秀, 桂卓成, 敦森洋和, 福田正人, 笠井清登, 小泉英明,

木口雅史: fMRI との同時計測による NIRS 信号の深部、浅部成分分離手法の評価. 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013.7.6.

3. その他

研究の成果について、以下のメディア報道があった。

[19] 日経産業新聞: うつ症状、高精度で特定 - 群馬大など 光トポグラフィーで. 2013.6.21.

[20] 読売新聞: 光トポグラフィー検査 - 精神疾患 血液量で診断. 2013 年 9 月 5 日・夕刊.

[21] 日経メディカル: 精神疾患を客観的に評価 - NIRS でうつ症状を鑑別. 2013 年 10 月号・特別編集版.

[22] サイエンスチャンネル (科学技術振興機構 JST): 脳の疾患を可視化する. 2014 年 1 月 31 日.

[23] メディカル朝日: 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める. 2014 年 2 月号: 22-23.

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「生体光計測装置」(川崎真護, 市川祝善, 川口文男, 川口英夫, 田中尚樹, 三國雅彦, 福田正人; 第 4555230 号, 登録年月日 2010.7.23.) が、EU で成立した (第 1665985B1 号, 2013.8.14.登録)。

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））
分担研究報告書

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〕神経認知機能を用いた精神病の早期診断

分担研究者 住吉太幹（国立精神・神経医療研究センター 上級専門職）

研究要旨

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者における事象関連電位の変化と発症予測への応用について、reorienting negativity (RON) およびミスマッチ陰性電位(MMN)を対象に検討した。ARMS 者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)それぞれ 19 名を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに NC > FES 患者、NC > CS 患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群 < non-converters 群の有意差を認めた。converters 群と FES 群、および non-converters 群と NC 群間には有意差は認めなかった。さらに、converters 群の RON 振幅は non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

A. 研究目的

脳波から抽出されるミスマッチ陰性電位(mismatch negativity, MMN)、P300 (P3a, P3b) など事象関連電位 (event-related potentials, ERRs)のうち、MMN は注意に依存しない(pre-attentive)成分とされる。特に、持続長 MMN(dMMN)の振幅は、統合失調症で減弱し、発病初期や前駆期においてすでに変化することが知られている。また、注意方向の再補正を反映する reorienting negativity (RON) は P3a に続いて出現する陰性成分で、刺激呈示から 400-600 ミリ秒後にピークを示す。

本研究では dMMN/P3a/RON について、

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)間で比較を行った。さらに、後に統合失調症に移行する ARMS 者と移行しない ARMS 者間で、ベースラインにおけるこれら ERRs 成分の比較を行った。

B. 研究方法

精神疾患の分類と診断の手引き (DSM)-IV-TR 版の統合失調症あるいは統合失調症様障害の診断基準を満たし、発

症から2年以内の患者19名(FES群; 男/女=9/10, 平均±標準偏差 年齢(歳) = 22.8±5.2) 発症から2年以上の患者19名(CS群; 9/10, 22.9±3.6) Yung (2003) の診断基準を満たす ARMS 者19名(9/10, 19.4±3.6) および NC19名(9/10, 19.4±2.5) を対象とした。本研究は富山大学医学部倫理委員会で承認され、すべての被験者より文書による同意を得て行われた。

前頭(Fz)誘導における dMMN/P3a/RON の測定は、Higuchi et al. (in press)に準じた。

C. 研究結果

1) dMMN 振幅は、HC>FES, CS; ARMS>CS の有意差を認め、RON 振幅は HC>FES, CS の有意差を認めた。P3a については有意な群間差は認めなかった(図1に波形を、図2に群間比較を示すプロットを示す)。

図1

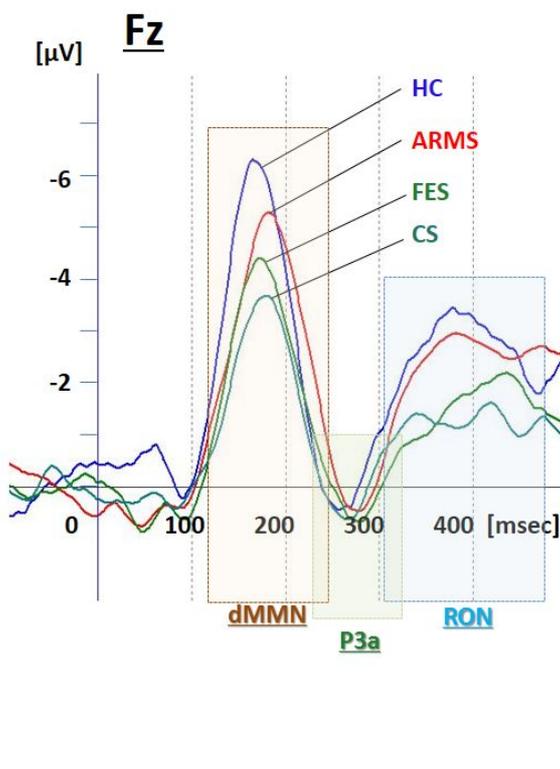
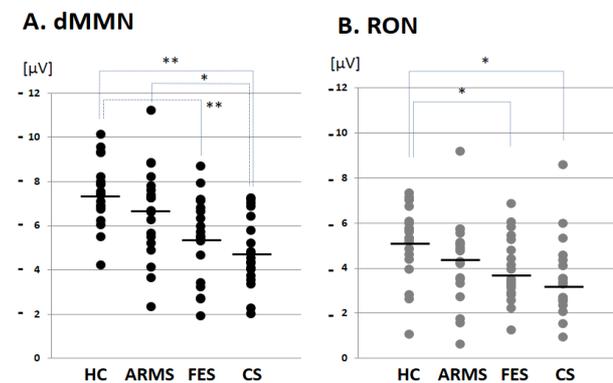


図2



2) ARMS 者において、後に統合失調症に移行した4名(converters, Conv)と移行しなかった15名(non-converters, Non-C)との間で、ベースラインにおける各 ERPs 成分の振幅を比較した。dMMN 振幅は、Non-C>Conv の有意差を認める一方、Conv 群と FES 群、および Non-C 群と NC 群間には有意差は認めなかった。RON 振幅については、Non-C>Conv の有意傾向を認めた。(図3に波形を、図4に群間比較を示すプロットを示す)。

図3

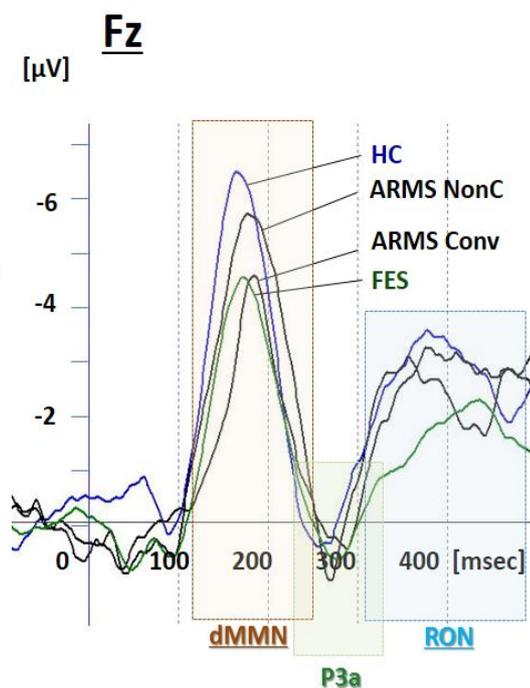
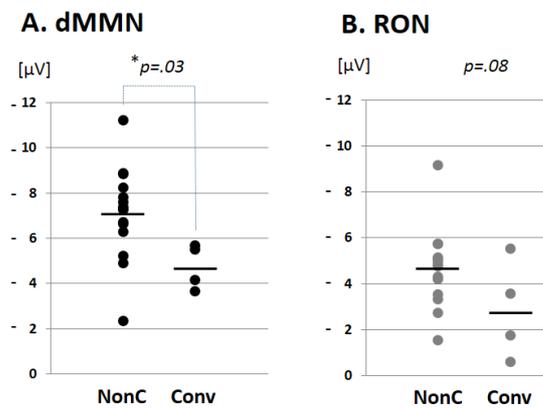


図 4



D. 考察

本研究における所見は、dMMN 振幅が ARMS 者の統合失調症への移行のバイオマーカーであることを示唆する先行研究の結果を支持する。さらに RON 振幅も統合失調症発症のマーカーとなる可能性が、今回初めて示された。

E. 結論

ERPs などの神経認知機能の評価は、統合失調症前駆期への早期介入に資すると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

- [1] 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
- [2] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin_{1A} receptor agonists on

cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013

- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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

- [11] 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
- [12] 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
- [13] 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)
- [14] Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [15] 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)
- [16] 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)

【邦文雑誌】

- [17] 兼田康宏、住吉太幹、中込和幸・他：統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)標準化の試み. *精神医学* 55:167-175, 2013.
- [18] 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、

鈴木道雄：富山県における早期介入活動の実際と工夫. *日本精神神経学雑誌*. 115:180-86, 2013.

- [19] 住吉太幹：統合失調症における認知機能障害. *臨床精神医学*. 42:1461-67, 2013
- [20] 住吉太幹：双極性障害における神経認知機能の障害. *精神科*. 24:399-402, 2014

【書籍】

- [21] 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
- [22] 住吉太幹：診断分類と統合失調症の異種性. 福田正人 他 編、「統合失調症」, 医学書院、東京、p. 94-102, 2013
- [23] 住吉太幹、油井邦雄：多価不飽和脂肪酸とアンメット・ニーズ克服の可能性. 小澤寛樹 編、「精神と栄養～メンタルヘルスの新たな視点～」, 医薬ジャーナル、大阪、p. 94-102, 2013

2. 学会発表

- [1] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of outcome in early psychosis. In Symposium “Early identification of markers of variations in trajectories of outcome in psychotic disorders” (Chaired by Sumiyoshi T.); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [2] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition

- in schizophrenia. In Symposium “Do atypical antipsychotic drugs enhance cognition in schizophrenia? – Preclinical and clinical evidence” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [3] Higuchi Y., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. In Symposium “EEG and ERP in psychiatry – novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis”; 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [4] Nakagome K., Noda T., Sumiyoshi T.: Near-infrared spectroscopy reflects neurocognitive impairment of affective disorder. In Symposium “Neurocognitive impairment and visualizing techniques in major psychoses: An overview” (Co-Chaired by Sumiyoshi T.); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
- [5] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia. 14th International Congress on Schizophrenia Research, 2013.4.21-25(22), Orland, USA
- [6] Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Patterson T.L., Harvey P.D., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version. 14th International Congress on Schizophrenia Research, the University of Miami – International Congress Cognition Satellite, 2013.4.20-21(20), Orland, USA
- [7] 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. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto
- [8] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Seo T., Suzuki M., Higuchi Y.: LORETA current source density for duration mismatch negativity in first episode schizophrenia and at-risk mental state. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto
- [9] Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Nishiyama S., Mizukami Y., Patterson T., Harvey P., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version: Standardization and cross-national issues. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto
- [10] Sumiyoshi T.: How can pharmacological treatment improve cognition in major psychoses. In Symposium Crossing borders in cognitive assessment of bipolar disorder”; 16th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2014, 3, 19 (March 18- 21), Seoul, (Invited lecture).

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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））
分担研究報告書

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〕精神疾患の臨床病期に有用な NIRS 検査法の標準化

分担研究者 榊原英輔（東京大学医学部附属病院精神神経科・助教）

研究要旨

精神疾患の早期診断・治療や予防においては、客観的な検査指標を用いることで、各臨床病期に応じた適切な医療の選択が可能となると考えられるが、未だ確立していない。本研究は、臨床応用可能性の高いと考えられる NIRS を臨床症状との関連を病初期から縦断的に検討し、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的としている。同時に、その精度を高めるため同時期に縦断的に測定した MRI・ERP/MEG・神経心理検査(BACS)・遺伝子・生化学マーカーの各臨床検査指標との関連研究も行っている。今年度は、双生児研究の手法を用いて前頭葉における NIRS 信号の一部が遺伝的影響を受けていることを報告した。また、NIRS 測定を行った患者の転帰をフォローし、発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)において後に統合失調症を発症した者とそうでない者、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断される患者群において、後に双極性障害への診断変更が必要となった者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較し、予備的な検討ながら、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性が示唆された。

A. 研究目的

精神疾患の診断と治療は問診や臨床症状によって行われ、そのために用いることのできる臨床検査がないことは限界のひとつである。こうした背景から実用的で客観的なバイオマーカーの探索が切に望まれている。

自然な姿勢・環境で施行可能で、非侵

襲的で簡便な近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)による脳機能計測法は、精神疾患の臨床検査として最も臨床応用可能性の高い測定法のひとつである。

例えば「うつ症状」のような精神症状は、さまざまな精神疾患で病初期に呈しうる疾患非特異的な症状である。例えば単極性うつ病と双極性障害や単極性うつ病と統合失調症の鑑別は、临床上困難と

なることもある。そのため脳機能基盤を把握することで鑑別診断を補助する NIRS 技術は、臨床現場でうつ症状のある患者の鑑別診断の際に補助検査として医師の診断や治療方針の決定に役立ち、精神疾患の可視化により、患者中心の医療の一役を担うものと思われる。

ただし、いかなる生物学的基盤をもった病初期の精神症状かをさらに精度高く明らかにするためには、その他の神経画像(MRI)・神経生理検査(ERP/MEG)・神経心理検査(BACS)との関連や、転帰を調査する縦断的なフォローアップ測定が必要である。

本研究では NIRS を縦断的に複数回計測することにより、遺伝子・血中生化学マーカーとの組み合わせを検討する。うつ症状などの病初期の精神疾患患者の生物学的基盤を明らかとし、精神疾患の同定・鑑別、症状の進行・回復、転帰を把握するために有力な手がかりとなるバイオマーカーの確立を目指す。

B. 研究方法

対象は、東京大学医学部附属病院精神神経科を受診し、外来・入院をした患者群(一部に当科で運営する「こころの検査プログラム」に参加した他院通院中の患者を含む)と、スクリーニング検査で NIRS 計測時に精神疾患を呈していないことを確認した、健常対照者(一部広告にてリクルートした一卵性・二卵性早生児群を含む)である。統合失調症圏には発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の患者(SIPS/SOPS に即して診断)も含んでいる。

本研究は東京大学医学部倫理委員会に承認され、被検者には事前に趣旨を説明し書面にて同意を得た。

言語流暢性課題(VFT)施行時の前頭・側頭部の NIRS 信号の変化を、ETG-4000(52チャンネル・HITACHI メディコ社製)を用いて測定した。測定手順・教示は、多施設共同研究「こころの健康に光トポグラフィ検査を応用する会」の検査プロトコルに従った。

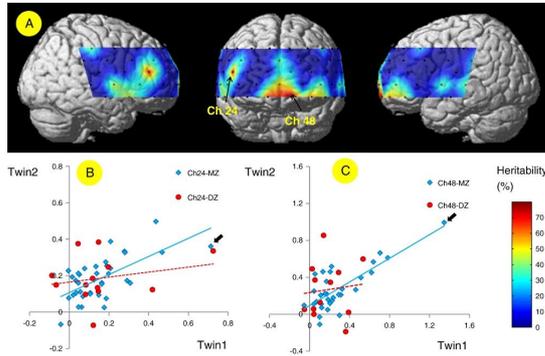
最初の測定時点から、3 カ月・6 カ月・9 カ月・12 カ月・18 カ月・24 カ月・36 カ月と可能な限り縦断的に NIRS 計測を行い、同時期に DSM に即した構造化面接による診断と、自己記入式・他者評価式の臨床評価を行った(一部の健常対照者にも同様の縦断的計測を行った)。

NIRS と同時期に、その他の神経画像(MRI)・神経生理検査(ERP/MEG)・神経心理検査(BACS)、採血(遺伝子・血中生化学マーカー)も行った。

今年度は、引き続き、疾患別の縦断的なデータに基づき、ベースライン時の NIRS 測定パターンがその後の発症や診断変更、機能レベルを予測するかどうかについて検討した。

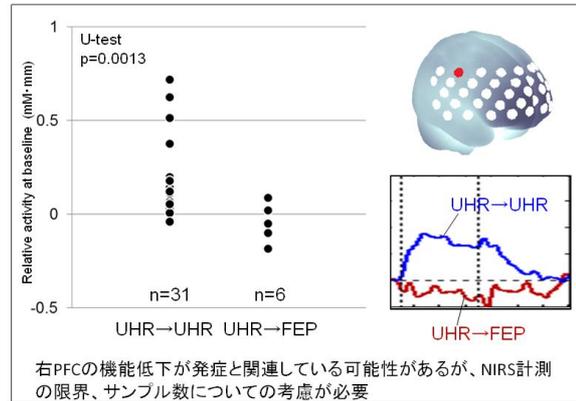
C. 研究結果

健常な 38 組の一卵性双生児、13 組の二卵性双生児を対象として、先進医療検査で用いられている賦活課題の遺伝的影響を検討した結果、左前頭極と右背外側前頭前野の脳血流変化に 70%前後の遺伝寄与率が推定された [4]。

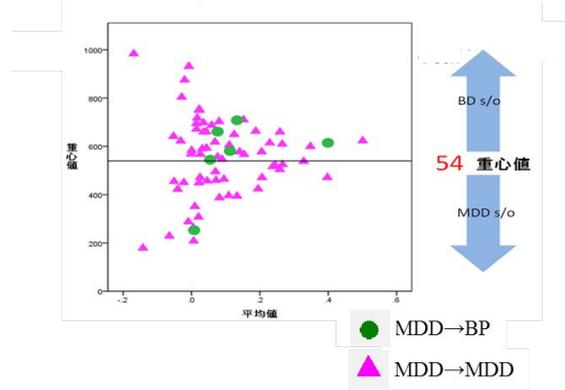


2009年9月-2014年3月末までに、統合失調症初発（FEP: First-Episode Psychosis）群、UHR 群合わせて約 100 名、うつ症状を呈した患者に対する先進医療 NIRS 検査については約 600 症例の Baseline 測定を実施した。

精神病圏患者において、精神病発症超危険者及び精神病初発エピソード患者における転帰の検討では、全体としては縦断調査エントリー-6ヶ月後・12ヶ月後の重症度や機能レベルは回復傾向にあったが、6ヶ月後では 7.1% (2/27) 12ヶ月後では 8.0% (2/24) 24ヶ月後では 35.3%(6/17)の UHR において、精神病エピソードの基準を満たした状態に移行していることを明らかにした[16]。このうち、NIRS 検査に協力の得られた者についての検討では、UHR 群において、初回 NIRS 測定後に発症した患者群 (N=6) では、発症していない群 (N=31) と比べて、初回 NIRS 信号の右前頭前野の一部で賦活が小さい傾向が認められた[16][22]。



また、初回測定時に大うつ病性障害と臨床診断された患者では、18ヶ月後の調査で臨床診断が双極性障害と変更になった6名中5名において、初回 NIRS 信号の前頭部の指標が双極性障害の波形パターンを示していた[18]。



D. 考察

双生児研究の手法により、前頭葉の NIRS 信号の一部に高い遺伝性が認められ、気分障害や精神病圏で指摘されてきた前頭葉課題中の NIRS 信号の異常は部分的に遺伝的に規定され、精神疾患のエンドフェノタイプの候補となることが示唆された。

精神病圏についての検討では、UHR のうち、統合失調症を発症した症例では、調査 0 ヶ月時の右背外側前頭前野の NIRS 信号が小さく、発症予測の指標として有用である可能性が示唆された。

気分障害においては、先進医療で NIRS 検査を受けた時点で大うつ病性障害と診断され、その 1.5 年後までに双極性障害と診断変更された症例においては、初回の NIRS 波形の重心値が後盤となり、極性障害の診断が確定している患者がうつ状態において示すのと同様の波形パターンを双極性障害の診断が確定する以前から示すことが示唆された。

NIRS 波形パターンは一部において高い遺伝性が示唆されることと考え合わせると、NIRS はその後の統合失調症発症や双極性障害への診断変更を予測するバイオマーカーとして利用でき、精神疾患の早期診断の補助として有用なツールとなりうる可能性が示唆された。

E. 結論

今年度の転帰調査により、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測できる可能性を明らかにした。しかし、予後予測の成果は予備的な検討に留まっているため、今後も継続して転帰時の NIRS 測定と臨床評価を行い、症例を増やして確認する必要がある。さらに、大うつ病性障害と双極性障害の鑑別が実現すれば、早期の適切な治療につながるが、双極性障害では（軽）躁病エピソードの出現頻度や期間が短いために、確定診断に至るまでに 5 - 10 年かかることが報告されており、18 ヶ月転帰では確定診断の評価として短すぎるという問題点があるため、36 か月転帰、54 か月転帰など、より長期にわたる継続的かつ綿密な臨床転帰の追跡が必要である。

F. 健康危険情報:

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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]
- [2] 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]
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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
- [9] Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-Infrared Spectroscopy in Schizophrenia: A Possible Biomarker for Predicting Clinical Outcome and Treatment Response. *Front Psychiatry*. 2013 Nov 14;4:145. Review.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- 【邦文雑誌】
- [13] 西村幸香. 精神科診断における NIRS. 特集 I. NIRS の臨床応用. *精神科*. 23(4): 397-404 (2013.10)

[14] 小池進介. 統合失調症. 特集 I. NIRS
の臨床応用. 精神科. 23(4): 414-420
(2013.10)

【書籍】
なし

2. 学会発表

【国際学会】

- [15] Chou PH, Koike S, Takizawa_R,
Nishimura_Y, Satomura Y, Kawasaki S,
Kasai K. Duration of Untreated Psychosis
and Brain Activation During Letter Fluency
Task in Schizophrenia: A Multi-Channel
Near-Infrared Spectroscopy Study. Society
of Biological Psychiatry, 68th Annual
Scientific Meeting, San Francisco, USA, 18
May, 2013. (poster)
- [16] Koike S, Kawasaki S, Satomura Y,
Nishimura_Y, Kasai K. Prefrontal cortex
activity predict functional outcome in
first-episode psychosis: A longitudinal
multi-channel near-infrared spectroscopy
study. 11th World Congress of Biological
Psychiatry, Kyoto, Japan, poster session, 25
June, 2013. (poster)
- [17] Chou PH, Koike S, Takizawa_R,
Nishimura_Y, Satomura Y, Kawasaki S,
Kasai K. Effects of duration of untreated
psychosis on brain function during letter
fluency task in first-episode and chronic
schizophrenia: A near-infrared
spectroscopy study. 11th World Congress of
Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, 27
June, 2013. (poster)

[18] Satomura Y, Takizawa_R, Koike S,
Nishimura_Y, Kasai K. NIRS research
associated with mood disorders. 2nd
BESETO International Psychiatry
Conference, Beijing, China, 3 August, 2013.
(symposium)

[19] 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. 2nd BESETO International
Psychiatry Conference, Beijing, China, 3
August, 2013. (poster)

【国内学会】

- [20] 西村幸香・高橋克昌・大溪俊幸・高柳
陽一郎・岡田直大・中北真由美・樋口智
江・安井臣子・内山智恵・岡崎祐土・笠
井清登. NIRS 信号を用いた疾患判別と
病歴聴取による診断分類の一致率の検
討. 第 8 回日本統合失調症学会. 2013 年
4 月 19 日. 浦河. (一般演題・ポスター)
- [21] 小池進介・岩白訓周・里村嘉弘・多田
真理子・夏堀龍暢・永井達哉・西村幸香・
高野洋輔・滝沢龍・管心・笠井清登.
ARMS の生物学的指標は臨床場面に応
用できるのか、シンポジウム 5「統合失
調症の前駆期研究の最前線： At-Risk
Mental State (ARMS) の縦断的経過」、
第 109 回日本精神神経学会学術総会.
2013 年 5 月 23 日. 福岡
- [22] 小池進介・里村嘉弘・西村幸香・滝沢
龍・笠井清登. 近赤外線スペクトロス
コピィを用いた統合失調症の予後予測

と状態像把握、シンポジウム 17「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」、第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013 年 5 月 24 日、福岡

[23] Chou PH, Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Satomura Y, Kawasaki S, Kasai K. Duration of Untreated Psychosis and Brain Activation: A NIRS Study. 第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013 年 5 月 24 日、福岡。(一般演題・ポスター)

[24] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・小池進介・笠井清登. 光トポグラフィー検査の現状：気分障害診断を中心に、第 10 回日本うつ病学会総会、小倉、2013 年 7 月 19 日、小倉。(ワークショップ)

[25] 西村幸香. NIRS の臨床応用：双極性障害における検討 シンポジウム 3「NIRS の臨床応用 - 精神疾患に関連して」、第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、2013 年 11 月 7 日、高知

[26] 櫻田華子・山岸美香・里村嘉弘・滝沢龍・成松裕美・岡村由美子・清水希美子・西村幸香・近藤伸介・笠井清登. 大うつ病性障害患者への JART25 実施の有用性. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

[27] 山岸美香・櫻田華子・里村嘉弘・滝沢龍・成松裕美・岡村由美子・清水希美子・西村幸香・近藤伸介・笠井清登. うつ症状を呈する精神疾患患者の特徴. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

[28] 里村嘉弘・滝沢龍・小池進介・木下晃秀・榊原英輔・西村幸香・笠井清登. 近

赤外線分光鏡を用いて計測した語流暢性課題中の前頭前皮質の賦活反応性と主観的 QOL との関連. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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））
分担研究報告書

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

A. 研究目的

注意欠陥/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD)は、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、DSM-IV-TR）で、不注意、多動性、衝動性を中核症状として定義され、有病率は5～7%と報告されている。その発症は就学前に多く、ADHD 児の約 1/3～1/2 は思春期から成人まで症

状が遷延する。中核症状が原因となり、頻回に叱責されるなどの不適切な生育環境や社会的トラブルなどの結果、自尊心の低下、家庭や学校における問題行動などの二次障害が出現し、また行為障害、抑うつなどの他の精神疾患を併発する例がある。

このため、早期診断と早期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、治療効果判定は行動観察のみに依っており、客観的な診

断マーカーの確立が求められている。

ADHD 治療における最も一般的な薬物治療はモノアミン再取り込阻害薬である、塩酸メチルフェニデート(Methylphenidate、MPH)であり、有効率は約 70 %である。また、中核症状やそれに伴う反抗性挑戦性障害、行為障害、抑うつが改善し、学校での学習面の向上に寄与していると報告されている。一方で、チック、不眠、体重減少などの副作用による断薬や、MPH 無効例が報告されている。よって、客観的な診断マーカーと治療評価マーカーの確立は、適切な薬剤治療適応と用量の判断、薬物治療のコンプライアンス向上、治療中止時期の決定に際して、医学的エビデンスを提供するために必要である。

これまで我々は、ADHD 児を対象に MPH 内服前後に抑制機能課題(Go/NoGo 課題)遂行時に fNIRS (機能的近赤外分光分析法)解析を実施し、MPH 内服後に抑制機能に關与する右前頭前野の脳機能変化を確認した。2 時間の外来滞在時間で実施可能な系である点と、解析離脱者が 0 人であった点から、臨床応用可能な解析系であると考えられた。さらに、この解析系を用いて、MPH の脳機能学的薬理作用の検討を目的とした二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。結果、ADHD 群の抑制機能に關与する右前頭前野の脳機能不全が、MPH 内服後に定型発達児の脳機能レベルまで正常化する事実を証明した。以上の結果から、抑制機能課題遂行時に fNIRS 解析により確認される右前頭前野の機能不全と治療薬服用後の機能改善は、小児 ADHD に対する客観的評価法の候補となりうると考えられた。

しかしながら、我々の先行研究で焦点

にあてた抑制機能に關与する脳機能研究結果のみでは、ADHD の全ての病態を説明できない。ADHD のサブタイプには不注意優勢型があり、その中で、衝動性や多動性が目立たず、むしろ活動性の低い、反応が遅い表現型があるためである。

そこで、ADHD の脳機能特性を明らかにするためには、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が必要であると考えられた。現在までに、ADHD に対して注意機能課題遂行時に脳機能解析を行い、治療薬である MPH による二重盲検試験を用いた報告は 2 報告のみである。いずれも fMRI を用いた解析であり、対象年齢は 10~17 歳で、ADHD において、前頭前野、基底核、頭頂葉、側頭葉、小脳に機能低下があり、MPH により改善したと報告されている。ADHD の中核症状出現時期である就学前後の対象者を含めた脳機能学的検討はない。

以上の背景から、我々は注意機能課題 (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、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。

B. 研究方法

DSM-5 で ADHD と診断され、両親および本人からインフォームドコンセントが得られた、22 人の ADHD 児、右利き、知能指数が 70 以上を満たす 6-14 歳 (9.5±2.0 (mean±SD)) 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(8.9±2.4(mean±SD))の対照群(男児10名、女児6名)16人が本研究に参加した。

また、ADHD群と年齢、性別を統計学的に合致させた6-13歳(9.8±2.4(mean±SD))の対照群(男児15名、女児7名)22人が本研究に参加した。

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課題であり、反応選択課題と呼ばれる。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。最初の練習ブロックと、その後の各ブロック前のルール表示(各3秒)を合わせ、全体で約6.0分の解析系である。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。

行動解析指標は、Odd ball課題中のTarget刺激とStandard刺激における反応時間(reaction time)、誤反応率(Commission error)、無反応率(Omission error)、正答率(Accuracy)とした。Target刺激とStandard刺激の各行動解析指標について全6ブロック

のOdd ball課題中の平均値を計算し、被験者間計画のt-test with Bonferroni Methodの多重比較を用いて対照群(薬物内服なし)とADHD群(MPH服用後、プラセボ服用後)を比較した。また、被験者内計画のt-testを用いてADHD群内におけるMPH服用後とPLA服用後を比較した。

なお、本研究は自治医科大学と国際医療福祉大学病院における倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

Target刺激、Standard刺激、それぞれの反応時間(reaction time)と誤反応率(Commission error)、無反応率(Omission error)、正答率(Accuracy)について、対照群とPLA内服後・MPH内服後のADHDにおける比較、PLAとMPH服用後のADHD群内における比較を実施した。結果、対照群と比較し、PLA服用後のADHD群はTarget刺激中のAccuracyが有意な低下があり、MPH内服後に有意差がなかった。ADHD群のMPH・PLA内服後の比較では、Target刺激中のCommission errorがMPH内服後で有意に低値を示した。

脳機能解析においては、スクリーニングとして、対照群、ADHD群の薬物服用前(MPHとPLA服用前)、ADHD群の薬物服用後(MPHとPLA服用後)の

各oxyHb平均濃度とベースラインの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用いて統計解析を実施した(図1)。対照群では、右Ch 10、右Ch 22 においてoxyHb濃度が有意に上昇した。一方、ADHD群ではMPH内服前、PLA内服後には全脳領域で有意なoxyHb濃度の上昇はなく、MPH内服

後においてのみ右Ch 10に有意な上昇を認めた。右Ch 22は、有意差がなかった。以上の結果から、ROIを右Ch 10に設定した。oxyHb濃度変化を認めた部位について、空間解析を実施したところ、右Ch 10は、右中前頭回・下前頭回、右Ch 22は、角回に位置した。

ROIである右Ch 10について、対照群とPLA内服後、対照群とMPH内服後の

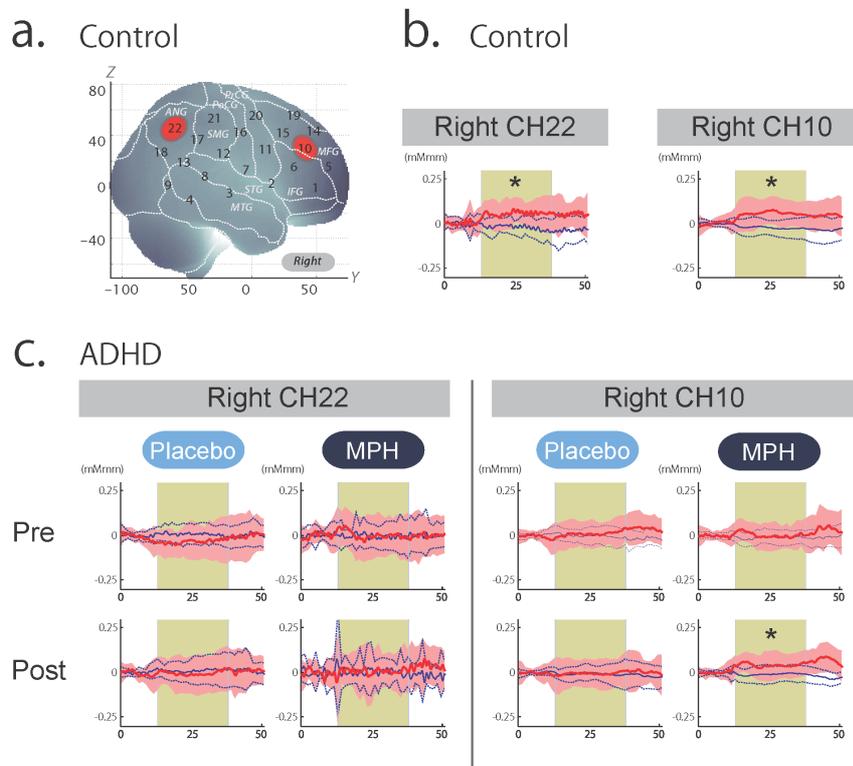


図1 脳機能データ解析結果

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CH10、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。

ADHDにおけるoxyHb濃度の変化を比較した結果、対照群に比して、PLA内服後のADHDの右Ch 10のoxyHb濃度の変化は有意に小さく、MPH内服後のADHDでは有意差がなかった。

次に、MPH内服後とPLA内服後のADHDにおける右Ch 10のoxyHb濃度の変化を比較した。その結果、MPH内服後に有意な変化を認めた。

D. 考察

健常成人を対象に、Odd ball 課題遂行時に fMRI 解析を実施した検討においては、両側前頭前野、補足運動野、帯状回、下頭頂葉、側頭葉、尾状核、海馬、小脳と注意機能の関連が報告されている。今回の fNIRS においては、計測対象は大脳皮質の外背側部に限られているが、上記脳領域のうち、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、行動指標と比較して安定した指標であると考えられた。

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。

本研究は、6歳の子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である。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再確認された。

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。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、行動解析よりも統計学的に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。

今後、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、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を含めた検討を目指す必要がある。

E. 結論

本研究は、6歳を含むADHD児に対し、注意機能に關与する脳機能変化を検証する目的で、脳機能イメージング解析を実施した初めての報告である。我々の先行研究に続き、本解析系の解析離脱率は0%であり、小児の発達障害の脳機能研究手法として、fNIRSは優れた手法であることが再確認された。

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、注意機能障害を有する他の精神疾病や健常児との鑑別手法としての有用性も期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, , Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using

- fNIRS. *Neurophotonic*s. 2014; in press
- [2] 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
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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

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〕形態 MRI を用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発

分担研究者 根本清貴（筑波大学医学医療系精神医学・講師）

研究要旨

統合失調症では軽度ではあるものの、上側頭回、前頭葉内側面、海馬などに萎縮が認められることが明らかとなっている。統合失調症に特徴的な形態萎縮が認められるのであれば、MRI を用いた統合失調症の鑑別診断が可能となる。しかし、臨床で簡便に使うことのできるツールは開発されてこなかった。このため、本研究では統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を行ってきた。昨年度に引き続き、今年度は施設間差補正も視野にいれた統計解析を行った。その結果、シンプルな指標を用いても異なる施設の統合失調症患者を ROC 解析にて AUC0.77-0.87 程度で判別することができた。

A. 研究目的

近年、統合失調症では側頭葉内側部や上側頭回の灰白質が減少すること、そしてこれらの萎縮の程度は陽性症状や認知機能と相関することなどが報告されている。しかし、統合失調症での萎縮は認知症性疾患など他の変性疾患に比して軽微であり、視察法にて萎縮を確認することは容易ではない。

一方、画像統計解析手法の発展に従って、客観的に患者の萎縮部位や脳血流低下部位を表示することのできるソフトウェアが開発されてきている。特に認知症を対象にしたソフトウェア（VSRAD, eZIS, 3D-SSP など）は既に臨床で広く普及している。これらのソフトウェアが広く普及している要因として、それまで読影に熟

練を要した脳血流 SPECT の血流低下部位や海馬傍回の萎縮を簡便に知ることができ、画像の解釈が容易になったことや、萎縮の程度を数値化できるようになったことが考えられる。

統合失調症においても早期診断・早期介入が有効であることが示されている現在、脳形態画像を用いて統合失調症のスクリーニングを行うことができるのであれば、その有用性は高いと考えられる。冒頭に述べたように統合失調症では萎縮部位があることが知られているが、これは集団での解析結果であり、臨床家がすぐに使えるようなソフトウェアはこれまで開発されてきていない。このため、本研究では、臨床の現場で用いることのできる脳 MRI 画像を用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を目的とする。一昨

年度は、ソフトウェア開発の第一段階として、関心領域の設定と、その関心領域を用いることによりどの程度の正診率で統合失調症と健常者が鑑別できるかを検討し、異なるデータセットを用いても ROC 解析において、AUC は 0.86 程度と比較的高い正診率で健常者と統合失調症患者を識別することができた。そして、昨年度は共同研究者の山下らとともに SPM のプラグイン（拡張プログラム）である iVAC を開発し、その結果をもとに判別分析を行った。今年度はさらにソフトウェアの汎用化のために、より多いデータセットで、施設間差を考慮した検討を行った。

B. 研究方法

(1) 統合失調症の関心領域の再作成

統合失調症の判別のためには、関心領域の作成が非常に重要である。普遍的な関心領域の作成のためには、被験者数が多い方が好ましい。また、施設間差をこえても認められる領域である必要がある。このために東京大学および大阪大学のデータセットから統合失調症患者 55 名、そして年齢・性別を合致させた健常者 55 名に対して VBM を用いて灰白質を抽出し、群間比較を行い、その結果から関心領域を設定した。

(2) iVAC を用いた Z-score の算出

iVAC (individual Voxel-based morphometry Adjusting Covariates) は共同研究者の山下らとともに開発した年齢や性別などの共変量を調節したうえで正常範囲からの逸脱度を

z-score として算出する SPM のプラグイン（拡張プログラム）である。方法 (1) で用いたデータセットから健常者ノーマルデータベースを作成し、方法 (1) とは異なる統合失調症患者 55 名と年齢・性別が合致する健常者 55 名に対してこの iVAC を用いて各個人の Severity および Extent を算出した。Severity および Extent は以下のように定義される。

$$\text{Severity} = \frac{\text{ROI内でのZ-scoreの合計}}{\text{ROI内でのZ-scoreを示すVoxel数}}$$

$$\text{Extent} = \frac{\text{ROI内での}z>0\text{を示すVoxel数}}{\text{ROIのVoxel数}} \times 100$$

この結果を元に ROC 解析を行い、正診率を検討した。

C. 研究結果

(1) 対象者の属性

対象者の属性を表 1 に示す。Dataset A はノーマルデータベースおよび ROI 作成に用いたデータセット、Dataset B は ROC 解析に用いたデータセットである。診断ソフトウェアが有用なのは発症間もない頃であることから、20 代～30 代の年齢層を解析の対象とした。

		東大		阪大	
Patient		n	age	n	Age
Dataset A	Female	19	29.32	32	30.16
	Male	25	29.28	19	30.32
Dataset B	Female	19	29.42	32	30.44
	Male	25	29.48	19	30.32
Control		東大		阪大	
Dataset A	Female	19	29.16	32	30.44
	Male	25	29.28	19	30.68
Dataset B	Female	19	29.47	32	30.44
	Male	25	29.44	19	30.68

表 1 対象者の属性

(2) 関心領域

方法(1)のデータセットで統合失調症と健常者を、SPM8 を用いて群間比較した結果 ($p < 0.05$, with multiple comparison) から得られた関心領域を図 1 に示す。これまでの報告と同様に、前頭葉内側面、上側頭回を中心とした領域が抽出された。

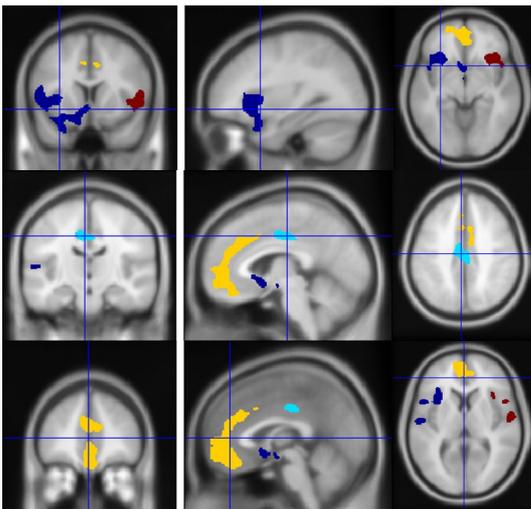


図 1 統合失調症の関心領域

(3) ROC 解析

東京大学、大阪大学のデータをもとに行った ROC 解析の結果を図 2, 3 に示す。

Severity と Extent では Extent が判別能が高く、東京大学のデータセットでは、AUC 0.87 (95%信頼区間: 0.80-0.95), 感度 88.4%, 特異度 73.2% であり、大阪大学のデータセットでは、AUC 0.77 (95%信頼区間: 0.68-0.88), 感度 70.0%, 特異度 70.5% であった。

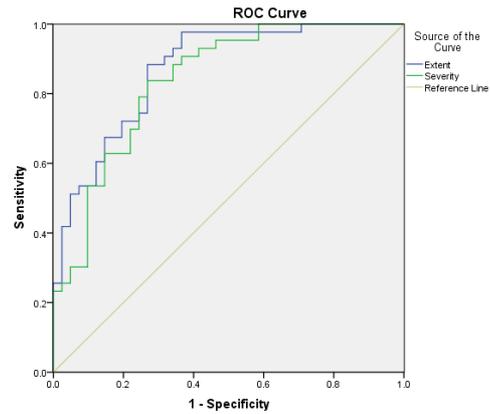


図 2 東京大学のデータの ROC 解析結果

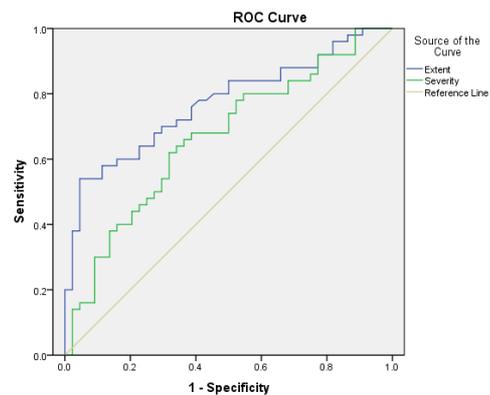


図 3 大阪大学のデータの ROC 解析結果

D. 考察

今回、我々はより大きなデータセットを用いることでより普遍的な日本人の 20 - 30 代の統合失調症の関心領域を求めようを試みた。その結果、MRI 画像を用いることで一定の程度で健常者と統合失調症患者の判別をすることができることが確認された。さらに、Severity よりも

Extentの方が判別能は高いことが示された。統合失調症を早期で診断することは非常に重要である。様々な新規抗精神病薬が開発されている現在、早期治療が早期回復につながる事が知られており、逆に未治療期間が長いほど治療効果は乏しいことも知られている。また、統合失調症の特徴のひとつに病識に乏しいことがあげられる。このような脳の萎縮を客観的に表示できるようなプログラムが普及していくことは、患者の病識に影響を与え、治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。このプログラムは入力画像を指定するだけでそのほかの特別な設定は不要であり、なおかつ一例あたり20分程度で解析を終えることができる。臨床においては、操作性が単純であること、短時間で解析結果を出せることが求められる。このような点で、臨床のニーズにあったソフトウェアを開発できたと考えられる。

なお、今回は関心領域の設定には性差や施設間差を考慮したが、異なる施設で信頼される結果を出すためには、個々人の解析において性別や年齢などを共変量として調整することが必要である。iVACにはこの機能も備わっていることから、今後はそれらの共変量の調整を行った結果での解析も行い、より臨床で使いやすいものにしていく予定である。

E. 結論

形態MRI画像を用いた臨床応用可能な統合失調症補助診断プログラムを開発した。今後は精度をさらに高めていき、臨床場面での実用化を目指していく。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. (2014) Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 38(3-4):153-160.
- [2] Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T. (2014) Network analysis for motives in suicide cases: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68(4):299-307. doi: 10.1111/pcn.12132.

【邦文雑誌】

- [3] 太田 深秀, 佐藤 典子, 石川 正憲, 堀 弘明, 篠山 大明, 服部 功太郎, 寺石 俊也, 大部 聡子, 中田 安弘, 根本 清貴, 守口 善也, 橋本 亮太, 功刀 浩. (2013) MRIによる女性統合失調症患者と女性健常群との判別分析. *精神神経学雑誌* 115:1171-1177.
- [4] 根本 清貴. (2013) 画像統計解析法 (MRI および PET/SPECT) の基礎. *老年精神医学雑誌* 24:399-406.
- [5] 根本 清貴. (2013) VBM の利点と問題点. *精神科* 22:401-404

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Nemoto K, Tamura M, Kato M, Matsuda H, Arai T, Soya H, Asada T. Mild intensity exercise regimen

preserves cerebral perfusion in precuneus and prefrontal in the elderly. Alzheimer's Association International Conference 2013 Boston, U.S.A., 2013.07.

- [2] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Yahata N, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry Kyoto, Japan, 2013.06.

【シンポジウム・招待講演】

- [3] 根本清貴. Voxel-based morphometry: 原理と多施設データを用いた解析. 第41回日本磁気共鳴医学会大会, 徳島, 2013.09.
- [4] 根本清貴, 笠井清登. 精神疾患のMRI 構造画像研究: 意義と voxel-based morphometry 入門. Neuro2013, 京都, 2013.06.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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））
分担研究報告書

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〕発達障害患者への NIRS 検査法の適用

分担研究者 石井礼花（東京大学医学部附属病院 精神神経科・助教）

研究要旨

成人の NIRS 検査の適応については、繰り返し検査の妥当性が検証されているが、子どもの NIRS 検査については、まだ繰り返し検査の妥当性の検証は行われていない。そこで、今回我々は、定型発達児の NIRS 計測の繰り返し測定の妥当性を検討した。さらに、NIRS 検査によって、小児 ADHD の薬物療法において第一選択薬として承認されている MPH の継続内服後の効果を予測できるかどうかの検証を、4~8 週後、および 1 年後の治療において検討した。

A. 研究目的

小児において NIRS は、その安全性、簡便性から、有用な役割を果たすと考えられ、小児を対象とした研究も多く行われている (Weber 2007, Kawakubo 2011, Monden 2012)。成人においては、NIRS でよく用いられる VFT 課題の test retest reliability について報告されてきた (Watanabe et al., 2001, Kono et al., 2007, Schckelmann et al., 2008, Kakimoto et al., 2009)。しかしながら、小児の NIRS の VFT 課題の test retest reliability について報告はない。そのため、今回、NIRS 検査を今後小児に適応させていくために、定型発達児の語流暢性課題 (VFT) を用いた NIRS 検査において繰り返し測定の妥当性を検討した (研究 1)。

次に、NIRS 検査を小児の疾患に適応して、臨床試験を行った。注意欠如多動性障害 ADHD は発達の水準に不相応で適応の問題をもたらす不注意や多動性又は衝動性行動を特徴とする障害で、小児期に多く認められる (2.5%) 代表的な精神疾患である。成人期にも約 30% に症状が継続する事が報告され、適切な時期に適切な治療選択を行う必要性が指摘されている。米国児童青年精神医学会の ADHD の診断と治療に関する臨床指針では、心理社会的治療と薬物療法を推奨している。本邦では、心理社会的治療を行ったうえで、効果が不十分な場合に薬物治療を行うアルゴリズムを推奨している。塩酸メチルフェニデート (MPH) は 30 年以上の臨床成績とエビデンスが重ねられており、

ADHD 児の 70% に効果的との高い有効性が示されている。一方、副作用として、食欲低下による長期内服後の低身長や、中枢刺激薬であることから思春期以降の薬物乱用の危険性が問題となっている。

そこで、我々は 2013 年度、未服薬 ADHD 小児を対象に、MPH の単回内服後 NIRS 検査によって、4~8 週間後、また 1 年後の MPH 内服の効果を予測できるかを検証する目的で研究を行なった (研究 2)。

研究 1

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-、MINI-KIDS、CBCL、ADHD-RS、SRS を行い、WISC- IQ80 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。

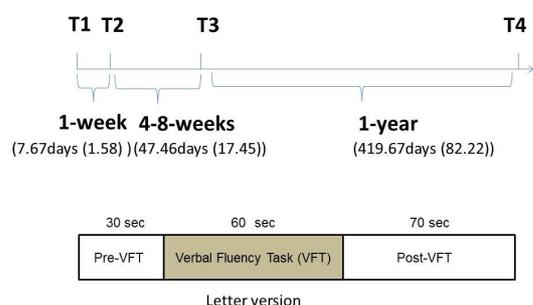


Figure1. 研究デザイン

< 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. 1)。

< 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、時間によつての [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 4~8 週間間隔で左半球で級内相関係数 $\rho = .7369, p = .0009$ 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 $\rho = 0.6595, p = 0.0056$ 、左半球では、級内相関係数 $\rho = 0.6977, p = 0.0025$ 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。

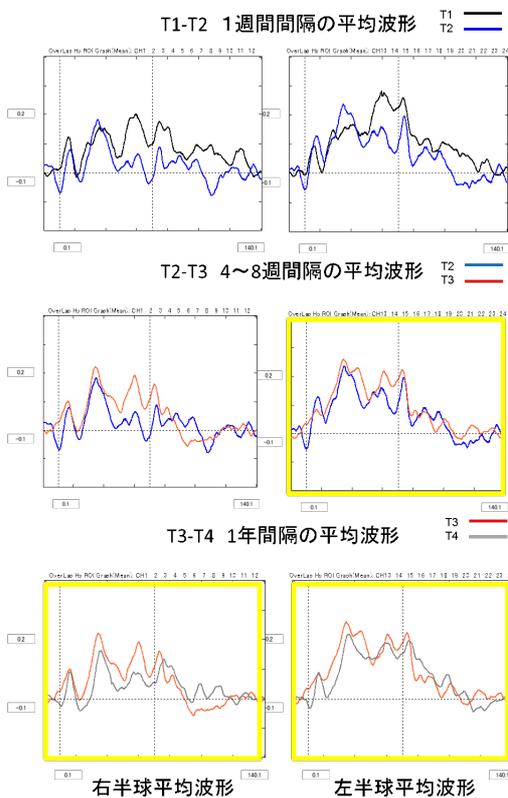


Figure2. T1-T2, T2-T3, T3-T4
における平均波形

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、Schckelmannによる3週間と1年間の間隔で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、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への可能性が示唆された。

研究2

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- 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> 2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. 3)。

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。

<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. 1)。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。



Figure.3 MPH 効果予測臨床試験
デザイン

< 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 (右 inferior frontal cortex (IFC) と左 IFC : Fig. 5) 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 から 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、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 Δ [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. 4)。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 Δ [oxy-Hb] (LIFC) のみが関連した ($R = 0.716, p = 0.0040, \beta = -0.716, 95\%CI = -6.527-1.562$)。

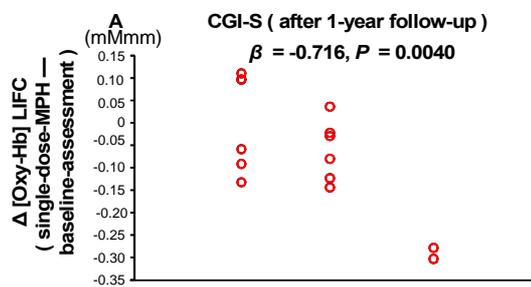


Figure.4 CGI-S と [Oxy-Hb]の相関

D. 考察

4~8 週 MPH 内服後の臨床評価および 1 年以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 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。さらに、研究2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。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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

[4] 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

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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】

- [8] 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

2.学会発表

- [9] 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
- [10] Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014
- [11] 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
- [12] 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.
- [13] 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

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））
分担研究報告書

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〕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 Hans Ågren (Professor, Göthenburg University, Sweden)
研究協力者 Keiko Funa (Professor, Göthenburg University, Sweden)
研究協力者 新津富央（千葉大学子ども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

以前、我々は脳由来神経栄養因子（BDNF）の前駆体 proBDNF は、うつ病患者では差がないが、成熟型 BDNF 濃度はうつ病患者で有意に減少していることを報告した。双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は、健常者と比較して低下したが、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

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）の減少は、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。最近我々は、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血清中 proBDNF および成熟型 BDNF (mature BDNF)を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。その結果、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減少していたが、proBDNF 濃度は両群で差がなかった。

今回、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。

B．研究方法

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、それぞれ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。

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。

【倫理面への配慮】

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）。

千葉大学で実施する研究については、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。

C．研究結果

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、独立した二施設（カロリンスカ研究所およびエ

ーテボリ大学）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なかった。

D．考察

以前、我々は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る事を報告した。今回、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示唆された。

現在の臨床現場において、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と考えられる。

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] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [2] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377.
- [3] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated

with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.

- [4] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [5] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.
- [6] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [7] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.

【邦文雑誌】

- [1] 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.
- [2] 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.

- [3] 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.

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(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.

- [2] 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.

- [3] 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.

- [4] 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.

- [5] 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.

- [6] 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.

- [7] 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] 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 .
- [2] 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 .
- [3] 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

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））
分担研究報告書

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〕統合失調症の進行性脳構造変化と MRI の臨床診断への応用

分担研究者 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・教授）

研究要旨

統合失調症の神経発達病態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者、および健常者を対象に、構造 MRI を用いて視床間橋および透明中隔腔の出現頻度を調べ、大きさを計測した。また、同じく FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さを計測した。視床間橋の前後長は患者群で健常者群より短く、縦断的検討では両群ともに経時的な短縮を示した。透明中隔腔の大きさには両群間の差や経時的な変化はなかった。FES 患者群の嗅溝は健常者群より有意に浅かったが、両群ともに経時的な変化は示さなかった。また ARMS 患者においても、健常者に比較して嗅溝が有意に浅かった。

A. 研究目的

統合失調症においては種々の脳構造の変化が報告されており、その中には病前から存在し、早期神経発達の障害に起因すると考えられるものがある。また前駆期から初回エピソードにかけての病初期において、構造変化が進行することも報告されている。しかし、脳構造変化が生じる部位や時間的経過などは十分に明らかにされておらず、その成因も明らかでない点が多い。

われわれは、統合失調症の神経発達病

態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者および健常者を対象に、構造磁気共鳴画像（MRI）を用いて、視床間橋および透明中隔腔の出現頻度と大きさを横断的および2～3年間隔で縦断的に比較した。また、FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さについても検討した。

B. 研究方法

(1) 視床間橋および透明中隔腔

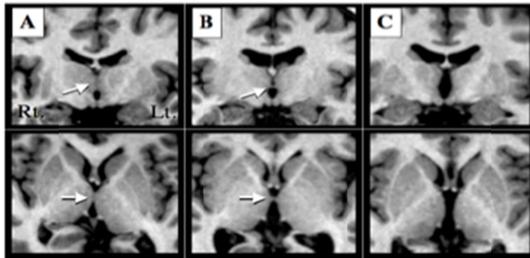


図1 . 視床間橋 (AI)

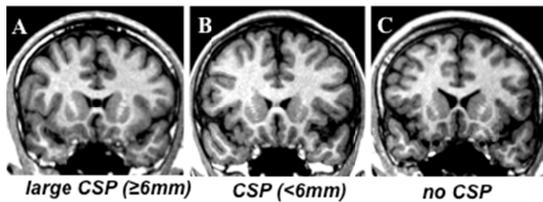


図2 . 透明中隔腔 (CSP)

FES 患者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 24.0 歳) とそれに適合した健常者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 25.1 歳) を対象に MRI を撮像した。また、そのうち FES 患者 20 名 (男 14 女 6、平均年齢 23.8 歳) および健常者 21 名 (男 13 女 8、平均年齢 24.5 歳) においては、2~3 年間隔で 2 回の MRI 撮像を行った。MRI は 1.5T のスキャナ (Magnetom Vision, Siemens) により、3D-FLASH 法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により行った。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により視床間橋 (AI) および透明中隔腔 (CSP) の出現頻度と大きさ (前後長) を評価した (図 1 および 2)。6mm 以上のものを large CSP とした。

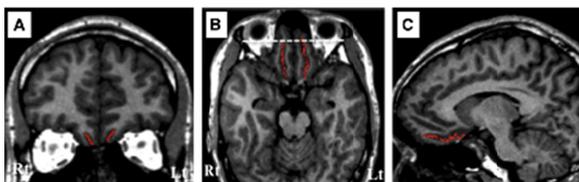


図3 . 嗅溝

(2) 嗅溝

(1)と同じ FES 患者 64 名と健常者 64 名を対象として横断的に比較した。また、同じく FES 患者 20 名と健常者 21 名においては、2~3 年間隔で縦断的比較を行った。さらに Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) により診断された ARMS 患者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.1 歳) とそれに適合した健常者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.4 歳) においても横断的比較を行った。嗅溝の深さは、Dr. View 5.0 により、MRI 画像を AC-PC line に垂直に再構成した厚さ 1mm の冠状断面を用いて計測した (図 3)。

C. 研究結果

(1) 視床間橋および透明中隔腔

AI に関する横断的検討では、AI の出現頻度に FES 患者と健常者の違いはなかったが、FES 患者の AI の前後長は健常者に比較して有意に短かく、また男性の AI は女性に比較して有意に短かった。服薬期間と服薬量を共変量として比較すると、診断による差は有意ではなかった。縦断的検討では、FES 患者と健常者の両群において、AI の経時的な短縮が認められた。両群において、ベースラインの AI の長さは年齢と逆相関していた。FES 患者において、AI の長さとは発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、臨床症状との有意な相関はなかった。

CSP については、横断的検討において前後長や出現頻度に FES 患者と健常者の違いはなく、縦断的検討においても有意な変化は認められなかった。

(2) 嗅溝

FES 患者と健常者の横断的比較において、嗅溝の前後長に有意差はなかったが、嗅溝の深さは両側とも FES 患者で有意に浅かった。また両群ともに、左側より右側の嗅溝が深かった。これらの結果は、発症後 1 年以内の 48 名だけで解析しても、服薬の指標を共変量に加えても、また気分安定薬を服用していた患者を除外しても変わらなかった。定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を服用していた患者間の差もなかった。縦断的検討では、嗅溝の前後長および深さともに、いずれの群でも経時的变化を示さなかった。嗅溝の前後長および深さは年齢とは相関せず、患者群においては、発症年齢、罹病期間、服薬期間、服薬量、臨床症状との有意な相関はなかった。

ARMS 患者と健常者の比較では、嗅溝の前後長には差がなかったが、嗅溝の深さは ARMS 患者で有意に浅かった。嗅溝の前後長および深さは、ARMS 患者のうち、後に精神病に移行した 5 名と移行しなかった 17 名の間で有意差はなかった。これらの結果は、抗精神病薬の服用歴のない患者だけで解析しても不変であった。ARMS 患者において、左側の嗅溝の深さは陽性の思考形式障害の重症度と逆相関していた。

D. 考察と結論

初回エピソードの統合失調症患者において AI の短縮が認められ、服薬や罹病期間との関連がみられなかったことは、こ

の変化が統合失調症における早期神経発達障害に由来することを示唆している。しかしながら、初回エピソード患者および健常者の両群において、AI の経時的短縮が認められたことから、発症前からの進行性変化によって、患者群で AI の短縮が生じた可能性も否定できない。一方、CSP については統合失調症における変化はみられず、統合失調症の病態生理との関連は乏しいことが示唆される。

嗅溝は、胎生 16 週頃に形成されることが知られているが、初回エピソードの統合失調症患者において嗅溝が浅く、経時的变化を示さなかったことは、この変化が早期神経発達障害に由来する静止的なもので、統合失調症への脆弱性に関わることが示唆される。ARMS 患者においても同様の変化がみられたこともそれを指示するものだが、ARMS から精神病への移行の有無による違いは認められなかったため、特異的な発症予測マーカーとならないと考えられる。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi F, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi S, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozak N, Suzuki M: The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects.

- Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (in press)
- [2] Takahashia T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [3] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in BCL9 gene and schizophrenia in a Japanese population: Association study, meta-analysis and cognitive functional analysis. *Journal of Medical Biochemistry* (in press)
- [4] 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)
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Science Report* 3: 1139, 2013
- [12] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirosawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki

- M, Higashida H, Minabe Y: Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS ONE* 8: e56087, 2013
- [13] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirose T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* 2: 394-401, 2013
- [14] 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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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
- [18] 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
- [19] 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
- [20] 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
- 【邦文雑誌】**
- [21] 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏のMRI 研究の進歩. *精神神経学雑誌*. 115: 874-879, 2013
- [22] 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症と脳の形態変化. *日本臨床*. 71: 619-623, 2013
- [23] 住吉太幹, 西山志満子, 樋口悠子, 高橋 努, 松岡 理, 倉知正佳, 水上祐子, 数川 悟, 鈴木道雄: 富山県における早期介入活動の実際と工夫. *精神神経学雑誌*. 115: 180-186, 2013
- 【書籍】**
- [24] 鈴木道雄: 脳構造画像研究. 「統合失調症」 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編, 244-252, 医学書院, 東京, 2013
2. 学会発表
- 【国際学会】**
- [1] Takahashi T, Suzuki M. Progressive gray

- matter reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. In Symposium "Partnership and Redundancy between the Frontal and the Temporal Lobe in progressive schizophrenia". 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [2] 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. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [3] 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 . 11th World Congress of Biological Psychiatry ,2013, June 23-27, Kyoto.
- [4] 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 . Symposium " EEG and ERP in psychiatry - novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis " 11th World Congress of Biological Psychiatry , 2013, June 23-27, Kyoto.
- [5] Kurachi M, Takahashi T, Suzuki M. The three-step model of structural brain changes in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
- [6] Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Tanaka S, Uda T, Takahashi T, Suzuki M, Kurachi M. Brain development from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [7] Nakamura Y, Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M. Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in schizophrenia spectrum. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [8] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- 【国内学会】**
- [9] 古市厚志, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 谷野亮一郎, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄. 統合失調症患者における自己参照過程の神経基盤の変化 - fMRI による検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [10] 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. 第 8 回日本統合失調症学会 , 2013, Apr 19-20 , 浦河 .
- [11] 久島 周, アレクシッチ・ブランコ, 中村由嘉子, 池田匡志, 伊藤佳人, 椎野智子, 大河内智, 福生泰久, 氏家 寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫. KALRN, EPHB1 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与. 第 8 回日本統合失調症学会; 2013, Apr 19-20; 浦河.
- [12] 西山志満子, 住吉太幹, 水上祐子, 樋口悠子, 倉知正佳, 鈴木道雄 .MATRICS コンセンサス認知機能バッテリーを用

いた統合失調症における認知機能の経時的変化 機能的転帰との関連
第8回統合失調症学会 2013, Apr 19-20, 浦河.

- [13] 高橋 努, 鈴木道雄. 統合失調症圏のMRI研究の進歩. シンポジウム「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, May 23-25, 福岡.
- [14] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄. 画像研究でみた ARMS の縦断経過. シンポジウム「統合失調症の前駆期研究の最前線：At-Risk Mental State (ARMS)の縦断的経過」. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, May 23-25, 福岡.
- [15] 高橋 努, 鈴木道雄. 生活と人生を支える脳構造の研究. シンポジウム「生活と人生を支える脳」. 第17回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.
- [16] 高橋 努, 中村祐美子, 中村主計, 西山志満子, 高柳陽一郎, 池田英二, 古市厚志, 木戸幹雄, 中村美保子, 笹林大樹, 野口 京, 鈴木道雄. At-risk mental state における嗅溝の形態変化. 第17回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.

G. 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〕気分障害の NIRS を用いた評価に関する研究

分担研究者 野田隆政（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院・医長）

研究要旨

精神科の課題であった診断の客観性の乏しさに対して、近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いた大うつ病性障害（major depressive disorder: MDD）、双極性障害（bipolar disorder: BP）、統合失調症の鑑別診断補助としての有用性が評価されて 2009 年 4 月に先進医療に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として承認された。しかし、NIRS 信号の生物学的背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液（cerebrospinal fluid: CSF）中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。

健常者を含む 39 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、健常者を除いた被験者において、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左背外側前頭前野を中心に有意な正の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、背外側前頭前野における NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

A. 研究目的

光トポグラフィー検査は、2009 年 4 月に先進医療「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」が承認され、2014 年 4 月より保険適応されることになった。この検査の有用性については一定の評価を得ており、簡便に検査ができるため被験者にかかるストレスが少ないことから普及しやすい検査であると言える。これまで、鑑別診断補助検査に有用なデータが報告され、うつ病、躁うつ

病、統合失調症における典型的な波形パターンが示された^{1, 2, 3, 4)}。しかしながら、それぞれの疾患において異なる波形パターンを示す生物学的背景についての研究は乏しく、他のモダリティを利用した近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）の妥当性の研究としては皮膚血流の問題を機に機能的核磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）との関連などが報告された。Oxy-Hb と脳内の BOLD との相関が報告されている⁵⁾が、NIRS 信号の生物学的

背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中のモノアミン代謝産物に注目し、CSFのモノアミン代謝産物とNIRSとの関連を明らかにすることを目的とした検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

対象は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院へ通院、入院中の精神疾患患者もしくは健常ボランティアである。精神疾患患者については DSM-IV I 軸障害診断構造化面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1⁶) によって大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD)、双極性障害 (Bipolar disorder: BP)、統合失調症 (Schizophrenia: Sc) と診断された被験者、健常ボランティア (healthy control: HC) については、SCID 非患者用版 (SCID-1/NP) により健常者であるとされた被験者である。いずれも頭部外傷や神経疾患の既往、電気けいれん療法の治療歴、アルコールおよび精神作用物質の乱用や依存症の既往を有する者は除外した。HC については一親等以内に精神疾患の既往がある被験者は除外した。

2. 方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS および髄液検査を実施した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、SCID による診断、利き手、眠気

(Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS⁷)、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test: JART⁸)、症状評価については、大うつ病性障害および双極性障害ではハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D⁹) を、統合失調症については陽性・陰性症状評価尺度日本語版 (positive and negative syndrome scale: PANSS¹⁰) を用いた。CSF はモノアミン代謝産物である 5-ハイドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid: 5-HIAA)、ホモバニール酸 (homovanillic acid: HVA)、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol: MHPG) を高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography: HPLC) によって測定した。

NIRS 検査については、52chNIRS 計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製) を用いて、脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化 Hb (deoxy-Hb)、Hb 総計 (total-Hb) の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT) を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は 20 秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計 160 秒間であった (図 1)。



図 1 計測課題

NIRS の計測データは加算平均化し、

Matlab プログラムおよび統計解析ソフト SPSS18.0 を用いてアーチファクトを含む signal noise 比 (S/N) の低い CH を除去した上で統計解析を行った。解析は Spearman の順位相関 (ρ) を用いて行った。NIRS の統計解析には多重比較に対して false discovery rate (FDR) 補正を用いた。

なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に承認されており、それに基づいて研究参加者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理 (匿名化) などを徹底させた。NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検査であ

り、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

C. 研究結果

NIRS および髄液検査の施行日が1週間以内の患者は MDD17 名、BP12 名、Sc4 名、HC6 名であった。なお、BP については YMRS が 10 点未満の被験者に限定した。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。全被験者 39 名の VFT 中の oxy-Hb 変化量とモノアミン代謝産物の関連を検討した。

表 1 被験者の人口統計学的、臨床背景

	MDD 群 (n=17)	BP 群 (n=12)	Sc 群 (n=4)	HC 群 (n=6)
年齢 (歳)	47.8 ± 13.9	40.7 ± 6.8	34.0 ± 12.0	52.2 ± 14.9
性差 (女/男)	6 / 11	6 / 6	0 / 4	4 / 2
推定知能 (病前)	106.5 ± 8.6(n=12)	101.2 ± 12.2(n=11)	108.7 ± 10.0(n=2)	93.5 ± 16.4
HAM-D17 総得点	18.6 ± 9.2(n=15)	13.3 ± 8.3(n=11)		
PANSS 総得点			73.0 ± 5.0(n=2)	
眠気	3.0 ± 1.8(n=13)	3.1 ± 0.6(n=10)	2.3 ± 1.5(n=3)	2.0(n=2)
HVA (ng/ml)	20.0 ± 13.0	26.9 ± 18.1	26.2 ± 9.6	31.7 ± 13.6
MHPG (ng/ml)	7.3 ± 2.0	7.3 ± 1.6	9.5 ± 1.2	8.7 ± 1.8
5-HIAA (ng/ml)	6.6 ± 7.0	7.3 ± 4.2	8.4 ± 3.4	9.7 ± 3.9

統計解析の結果、HVA とは CH6 で有意に正の相関 $r = 0.37$ をしていたが、FDR 補正後は有意な相関を認めなかった (図 1)。

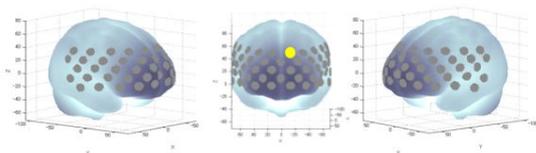


図 1. HC を除く全被験者の HVA と [oxy-Hb] 平均値との相関 $p < 0.05, r = 0.37$

MHPG とは CH6, 7, 13, 23-24, 26, 28-29, 37,

39, 45-46, 49 で有意に正の相関 ($0.38 < r < 0.53$) を示した。さらに、FDR 補正後には CH13, 28, 29, 39, 45, 49 で有意に正の相関 ($0.47 < r < 0.53$) を示した (図 2)。図 3 に Ch49 における MHPG と oxy-Hb の散布図を示す。

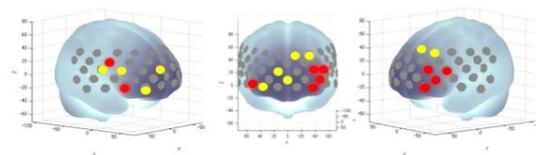


図 2. HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関 FDR corrected $p < 0.05$, 0.47 $r = 0.53$ $p < 0.05$, 0.38 $r = 0.53$

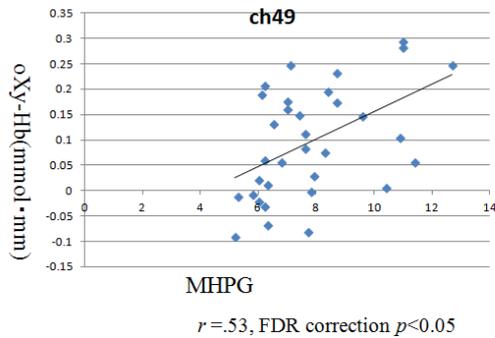


図 3 Ch49 における HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関

5-HIAA とは CH6, 24, 26, 29, 39, 49, 51 で有意に正の相関 (0.35 $r = 0.45$) を示したが、FDR 補正後の相関に有意差はなかった (図 4)。

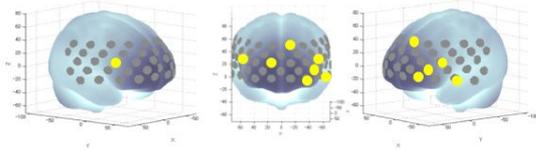


図 4. HC を除く全被験者の 5-HIAA と [oxy-Hb] 平均値との相関 $p < 0.05$, 0.35 $r = 0.45$

D. 考察

うつ病患者におけるモノアミン代謝産物は、HVA に関しては健常群に対して変わらないもしくは、低下していると報告されている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。5-HIAA については健常群に対して変わらないもしくは低下していると報告されている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。MHPG に関しては、健常群に対して変化なしもしくは、上昇しているという報告^{11, 12, 13, 14, 15, 16}がある。今回の結果では健常群が 6 例と少ないために単純な比較はできないが、健

常群に対して大うつ病性障害群で HVA、5-HIAA が低値であったことは先行研究に一致する所見である。また、CSF 中の 5-HIAA が低いと抗うつ薬の反応性が高いという報告¹⁷もあり、今後の NIRS における予測という点において期待できる。Sherらは躁うつ病患者の自殺について研究し、HVA、MHPG、5-HIAA と自殺リスクは負の相関を示したと報告¹⁸しており、今後の自殺リスク評価という面での NIRS 研究に期待ができる。統合失調症においては、抗精神病薬フリーな状態では健常者と比較して HVA は低下もしくは変化なし、5-HIAA は変化なし、MHPG は変化なしが増加という報告^{19, 20, 21, 22})があり、今後被験者数を増やして検討することが期待される。

MHPG に関しては、Redmondらによると、髄液中の MHPG 濃度が健常者に対して躁状態の双極性障害で 40%程度高かったが、抑うつ状態では 10%程度高かったと報告²³)しており、MHPG 濃度は脳活動の指標と考えることもできる。この点において、MHPG と左前頭前野の oxy-Hb が広範囲に正の相関を示したことと一致する所見である。

今回の結果は、サンプル数や各群の人口統計学的背景について統制されていない点、全被験者を対象としている点、年齢や身長、性別についても検討していない点で限定的であり、今後被験者数を増やして検討する必要がある。

c

E. 結論

健常者を含む 39 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左右前頭前野で有意な正

の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が前頭前野における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、前頭前野の NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

(参考文献)

- 1) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 501-511.
- 2) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 3) Matsuo K, Kato N, Kato T. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychological Medicine* 2002; 32: 1029-1037.
- 4) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia research* 2008; 99: 250-262.
- 5) Cui X, Bray S, Bryant DM, et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage* 2011; 54: 2808-2821.
- 6) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. New York: American Psychiatry Press, 1995.
- 7) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
- 8) Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 9: 1443-1447 (in Japanese with English abstracts).
- 9) Kalali A, Williams JBW, Kobak KA, Lipsitz J, Engelhardt N, Evans K, Olin J, Pearson J, Rothman M, Bech P. The new GRID HAM-D: pilot testing and international field trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5:S147-S148.
- 10) 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 (訳): 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, 1991.
- 11) Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B, et al. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 201-219.
- 12) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
- 13) Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, et al. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 999-1010.
- 14) Swann AC, Secunda S, Davis JM, et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 396-400.

- 15) Little JT, Ketter TA, Mathé AA, et al. Venlafaxine but not bupropion decreases cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 285-289.
- 16) Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, et al. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 112-118.
- 17) Maas JW, Koslow SH, Katz MM, et al. Pretreatment neurotransmitter metabolite levels and response to tricyclic antidepressant drugs. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1159-1171.
- 18) Sher L, Carballo JJ, Grunebaum MF, A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 543-550.
- 19) Wieselgren IM and Lindström LH. CSF levels of HVA and 5-HIAA in drug-free schizophrenic patients and healthy controls: a prospective study focused on their predictive value for outcome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 81: 101-110.
- 20) Hsiao JK, Colison J, Bartko JJ, et al. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 606-614.
- 21) Lewine RR, Risch SC, Risby E, et al. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1189-1194.
- 22) Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T, et al. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1983; 9: 301-308.
- 23) Redmond DE Jr, Katz MM, Maas JW, et al. Cerebrospinal fluid amine metabolites. Relationships with behavioral measurements in depressed, manic, and healthy control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 938-947.

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.

- [4] 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.
- [5] 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. Hepatol Res. doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of print]
- [6] 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.

【邦文雑誌】

- [1] 富岡大, 川崎真護, 岩波明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村將, 中込和幸 (2013) うつ病患者の NIRS による治療反応性と疾患鑑別への有用性 多施設における 2 時点検査の結果と診断変更症例の検討 . MEDIX, 58: 4-9.
- [2] 山田麻紀, 亀井雄一, 野田隆政, 有馬邦正 (2013) 高照度光療法により睡眠覚醒リズムと抑うつ状態が改善した概日リズム睡眠障害の 1 例 . 精神神経学雑誌 115(8): 901.

【総説】

- [1] 野田隆政, 樋口輝彦 (2013) 精神科における『うつ』の診断 . 老年精神医学雑誌, 25(1):11-17.
- [2] 野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史 (2013) 特集 NIRS の臨床応用『気分障害』 . 精神科, 23(4): 405-413.

【著書】

- [1] 野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史 (2013) 第 4 章 光トポグラフィー . 糸川昌成 (監) 「メンタル医療 原因解明と診断、治療の最前線」, シーエムシー出版, 東京, pp50-58 .
- [2] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS . 山内俊雄・松田博史 「脳画像でみる精神疾患」, 新興医学出版社, 東京, pp91-110 .

2. 学会発表

【シンポジウム】

- [1] 野田隆政 . ワークショップ「気分障害診断における光トポグラフィー検査の実際：その意義と課題」話題提供「光トポグラフィー検査入院の意義と今後」第 10 回日本うつ病学会総会, 小倉, 2013 . 7.19

【一般演題】

- [1] 津村秀樹, 安藤久美子, 中澤佳奈子, 安藤久美子, 野田隆政, 岡田幸之 . 事象関連電位を用いた衝動性の神経認知的機序に関する研究 . 第 33 回日本社会精神医学会, 東京, 2014.3.20

【講演】

- [1] 野田隆政 : うつ病から躁うつ病へ診断変更となった 1 例 診断補助としての NIRS の可能性 . 第 12 回 Bipolar Disorder 研究会, 東京, 2013.11.30
- [2] 野田隆政 : 気分障害診断における光トポグラフィー検査の実際 . Conference of

Antipsychotic Medication, for the Patients with mental disorder , 東京 , 2013.8.28

- [3] 野田隆政：国立精神神経医療研究センター病院におけるうつ病治療. 北多摩うつ病医療連携セミナー, 東京, 2013.6.20.
- [4] 野田隆政：うつ病/うつ状態の病態評価と治療法. 第3回 NCNP 精神医学用セミナー, 東京, 2013.7.20.
- [5] 野田隆政「うつ病治療の最新の知見」東京都薬剤師会西部支部薬剤師研修会, 東京, 2014.3.2
- [6] 野田隆政「m-ECTの現状について」精神科医療学術講演会, 神奈川, 2014.3.6

3. その他

【マスメディアでの報道】

- [1] 家庭画報：希望をつなぐ先端医療：気分障害 光トポグラフィー検査 . 2013年10月号 Pp311-314
- [2] 野田隆政「電気けいれん療法の適応基準づくり、治療が必要な患者への提供を目指す」医師のための専門情報サイト MT Pro
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtprones/1401/1401010.html> , 2014.1.7

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））
分担研究報告書

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〕MRI による脳構造変化の検討

分担研究者 山下典生（岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究
部門・助教）

研究要旨

NIRS 所見の背景にある脳構造変化を明らかにするための試みとして平成 25 年度に開発した全脳の客観的脳容積評価手法を発展させ、脳体積に影響を与える年齢や性別などの因子を数学的に調整した上で個別症例の脳体積の異常度を算出するソフトウェアプログラムを開発し、ウェブ上に公開した。

A. 研究目的

これまで精神疾患の診療において MRI 検査は脳器質性精神疾患の除外を主な目的としていたが、近年の MRI 撮像法、および解析法の発展によって全脳の灰白質体積などを対象とした詳細な脳形態解析が可能となっている。脳形態解析は脳萎縮が顕著な認知症領域で盛んに行われているが、うつ病や統合失調症などを対象とした研究において海馬や扁桃体、上側頭回や前頭葉などの萎縮が報告されている。さらに最近では多施設脳画像研究が広く行われるようになり、撮像法や撮像装置が異なる状況においても同質の画像を得るために撮像パラメータの標準化や信号むら・幾何歪みの補正法等画像後処

理の検討が詳細に行われるなど、複数施設間でのデータ共有が可能となりつつある。複数施設でのデータ共有が可能となれば、一度正常データベースを構築しておけば、それを参照した個別解析が可能となる。本研究では、NIRS 所見の背景にある脳構造変化を個人レベルで明らかにするため、昨年度（平成 25 年度）開発した 3 次元 T1 強調画像を利用した脳体積解析ソフトウェアをさらに発展させ、脳体積に影響を与える年齢や性別等、任意の共変量を数学的に調整した上で個別症例の解析を行う事ができるソフトウェアプログラムを開発する事を目的とした。また、開発したソフトウェアは研究者に広く利用してもらうために分担研究者の所属する岩手医科大学医歯薬総合研究所の

ホームページ上

(http://amrc.iwate-med.ac.jp/modules/contents/index.php?content_id=32) にフリーソフトとして公開することを目的とした。

平成 25 年度までの達成事項

分担研究者の山下は昨年度（平成 25 年度）ロンドン大学で開発されている世界で最も実績のある脳画像解析ソフトウェア Statistical Parametric Mapping（SPM）とその拡張ツールである VBM8 toolbox のプログラム群をベースに、行列演算ソフト Matlab 環境上で動作する個別脳体積解析プログラムを開発した。処理内容は VBM8 を用いた脳抽出および灰白質・白質の自動分離抽出、高精度非線形変換である DARTEL を用いた標準脳への形態学的合わせ込み（解剖学的標準化）と、プログラムを自作した正常データベースとの比較とレポート出力からなる。異常部位の結果表示には脳表投影図と横断面表示を用いて、視認性を高めている。

B. 研究方法

平成 25 年度に開発した個別解析プログラムは正常群のデータから解剖学的標準化後の 3 次元画像の各画素値（ボクセル値）の正常値の平均値と標準偏差を予め求めておき正常データベースとしてこれを保存、この正常データベースを参照する事で個人解析の対象者の各ボクセル値の異常度を z スコアで算出するというものであった。この手法は脳体積個人解析の最も一般的かつ簡便な手法であるが、正常群全体で単一の正常データベースを作成してしまうと年齢や性別などの共変

量を調節することはできない。この手法を応用して年齢や性別などの共変量を調整したい場合には、正常群を性別や年齢層でサブグループに分け、サブグループごとの平均値と標準偏差を求めなければならない。このような層別データベース法において信頼性の高い正常データベースを構築するにはサブグループごとにある程度の人数を確保する必要があり、そのために全体としてより多くの人数が必要となったり、また個人解析の際にその個人に合わせたグループの正常データを参照する必要があるため解析手順が複雑になる、さらには同一被験者を縦断的にフォローアップする際に参照するデータベースの年齢層が切り替わることによって解析結果の連続性が失われる恐れがある、などのデメリットが考えられる。本研究ではこの層別データベース法の弱点を克服するため重回帰分析を利用し、年齢や性別など任意の共変量を数学的に調整した上で正常群から求めた正常値の予測範囲から個人の体積値の逸脱度を z スコアとして算出するプログラムを SPM のツールボックスとして実装した。プログラムの内容はボクセル毎に灰白質体積値を従属変数、任意の共変量を独立変数とした重回帰式を立てて最小二乗法で回帰係数を求め、これらを正常分布を表すデータベースとして保存する正常データベース構築部分、さらにこの重回帰式と回帰係数を用いて個人解析の対象者の年齢や性別などから予測されるボクセル値の正常範囲を動的に計算し、予測値と実測値の差を予測値の標準偏差で割ることによって z スコアとして正常からの逸脱度を算出する部分、およびレポート出力部

分から構成される。

プログラムは昨年度同様 SPM バージョン 8 をベースとして開発を行った。

C. 研究結果

プログラムは一般の研究者が簡便に処理が実行できるように SPM のツールボックスとして実装した (図 1)。解析結果のレポートの例を図 2 に示す。

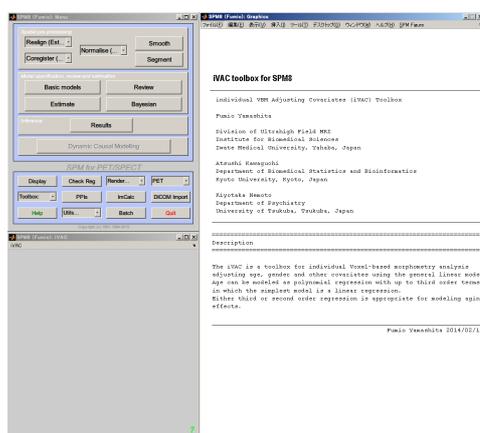


図 1. プログラムの起動画面

F:\WORK\SPM8\NIRS\ADN1\002_5_0619_78M_AD_15T_1_SC.nii
z_s8m0urp1ADN1_002_5_0619_78M_AD_15T_1_SC.nii

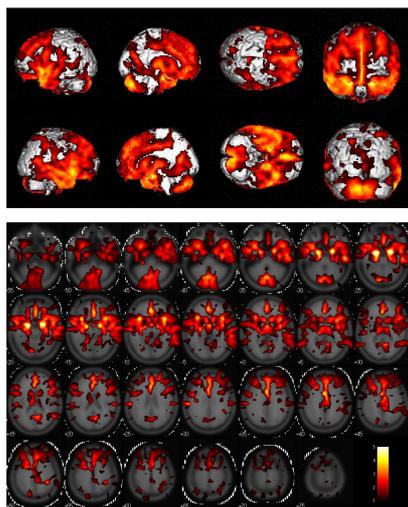


図 2. 解析レポート例

開発したプログラムの信頼性・妥当性検証のため米国アルツハイマー病多施設脳画像研究の公開データベースを用いて

アルツハイマー患者とその前駆段階である軽度認知障害者を健常高齢者からどれだけ正確に識別できるかを指標とした層別データベース法との比較研究を行い、現在その結果を海外雑誌に投稿中 (under review) である。また、同時に統合失調症患者における有用性の検証も行なっており、その詳細については分担研究者である筑波大学根本清貴先生の報告を参照されたい。

D. 考察

NIRS 所見を正確に判読する上で、背景にある脳構造変化を合わせて考慮する事が重要であるのは言うまでもない。本研究では広く脳体積解析に用いられている VBM 手法を応用し、これを重回帰分析と組み合わせる事によって年齢や性別等、任意の共変量を数学的に調整した上で正常分布からの逸脱度を算出するプログラムを開発した。信頼性・妥当性を検証した研究は現在論文投稿中であるが、高齢者のアルツハイマー病研究のデータベースにおいて一般的な層別データベース法に比較してアルツハイマー病患者の識別能が高いことが分かっている。統合失調症患者における有用性の検証は現在進行中である。プログラムは汎用性を考えて SPM のツールボックスとして実装し、英語のマニュアルを整備した上で岩手医科大学医歯薬総合研究所のホームページ上で公開中である

(http://amrc.iwate-med.ac.jp/modules/contents/index.php?content_id=32)。ソフトウェアプログラムは今後も継続的に改良を行う予定である。

なし

E. 結論

NIRS 所見の背景にある脳形態変化を描出する事を目的として、年齢や性別など任意の共変量を調節しながら個人解析をすることができる汎用性の高い自動脳体積解析ソフトウェアを作成した。

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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.
- [2] 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.

【邦文雑誌】

なし

【書籍】

なし

2. 学会発表

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））
分担研究報告書

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 検査の臨床応用の可能性についての研究

分担研究者 大濑俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構・准教授）

研究要旨

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

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

A. 研究目的

NIRS 検査が先進医療として承認を得たことをうけ、本年度は精神科臨床の中で NIRS 検査法が診断だけでなく、状態評価や治療選択に貢献できる生物学的指標となるかどうか検討する目的で、疾患横断的な研究と治療経過の中で見られる変化を追跡した縦断的な研究を行った。

B. 研究方法

対象は研究の主旨を説明し書面による同意が得られた東京都立松沢病院の外来/入院患者と健常者で、3 つの検討を行った。なお、本研究は東京都立松沢病院倫理委員会から承認を得て行っている。

NIRS の測定では日立メディコ社製の

ETG-4000 を使用し、光ファイバーを 3×11 に配置した測定用プローブを、左右対称で最下列が脳波記録国際 10-20 法の T3-Fz-T4 のラインに一致するように設置し、52 チャンネルの測定を行った。課題には語流暢性課題(Verbal Fluency Test: VFT)を用いた。

臨床診断とNIRS波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討

対象は松沢病院の外来/入院患者 199 名で、NIRS の前頭部 11CH の加算平均波形パターンから波形の重心値と積分値を算出し、重心値・積分値による分類と担当医による臨床診断 (DSM-IV) の一致率を検討した。なお、臨床診断が気分障害の対象者については年齢や家族歴、双極性障害のスクリーニング用の自記式質問紙である Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) の結果を基にさらに分類した時の重心値・積分値についても検討した。また、統合失調症患者については、検査時の PANSS の結果を基に状態像が NIRS 波形に与える影響について検討した。

双極性障害の軽躁状態における脳活動についての多角的な検討

対象は、双極性障害患者 27 名(軽躁状態 11 名、抑うつ状態 16 名)と年齢性別を一致させた健常対照群 12 名で、NIRS を用いて VFT 中の脳活動を比較した。躁状態の症状評価は Young Mania Rating Scale (YMRS) を用いて行った。11 名の軽躁状態患者の内、8 名では軽躁状態が消失した後に 2 回目の NIRS による測定を行い、

同一被験者内で軽躁状態がある時とない時の間で脳活動を比較した。

感情障害の治療経過における脳活動の縦断的变化についての検討

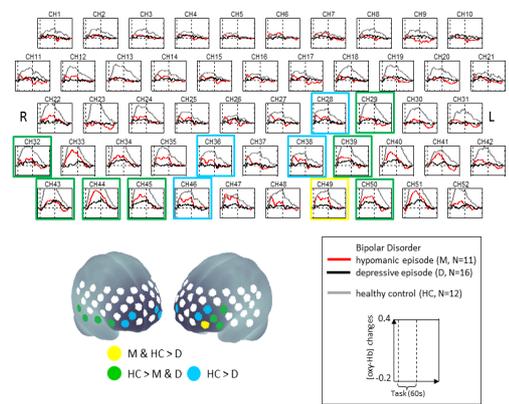
対象は、双極性障害患者 18 名、大うつ病性障害 10 名と年齢性別を一致させた健常対照群 14 名で、NIRS を用いて VFT 中の脳活動を比較した。なお、NIRS 波形の解析にあたっては、前頭極、左右の腹外側前頭前皮質(ventrolateral prefrontal cortex: VLPFC)/側頭皮質前部(anterior part of the temporal cortex: aTC)という 3 つの関心領域について、領域内のチャンネルにおける NIRS 波形の積分値を平均した値を用いた。また、社会適応の評価は Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) を用いて行った。NIRS による測定と SASS による評価は約 6 か月の間隔をあけて 2 回行い、治療経過で見られる脳活動と社会適応の変化を縦断的に追跡した。

C. 研究結果

臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討では、臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率は大うつ病性障害で 38.9% (21/54 名)、双極性障害で 63.4% (26/41 名)、統合失調症で 67.8% (21/31 名)であった。また、気分障害患者を対象とした検討では、年齢と前頭部積分値が有意な負の相関を示した ($r = -0.278$, $p = 0.001$)。第一度近親に精神疾患罹患者がいる(遺

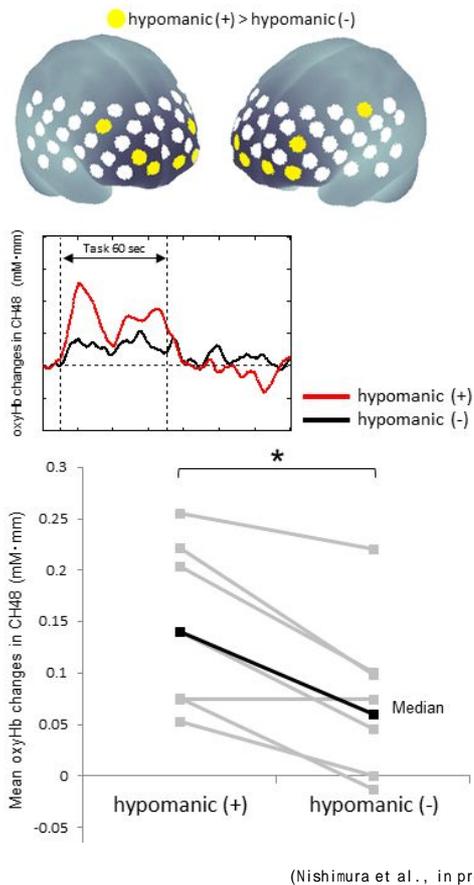
伝負因が推定される)群ではない群よりも重心値が大きい傾向 ($\eta^2 = 2.22$, $p = 0.099$) を示し、また BSDS 得点が高く、双極スペクトラム傾向が強いほど前頭部の傾きが緩やかな傾向を示し ($r = -0.258$, $p = 0.006$) より双極性障害に類似する波形パターンを示していた。一方、統合失調症患者 ($N = 28$) について、臨床診断と NIRS 波形による分類が一致しなかった患者 ($N = 8$) では、一致していた患者 ($N = 20$) と比べて、検査時の PANSS 得点のうち、三因子モデルでは陽性症状尺度 (平均 \pm SD : 一致群 11.1 ± 4.2 点, 不一致群 20.2 ± 10.0 点, $p = 0.076$) 五因子モデルでは Activation 因子 (一致群 : 9.3 ± 2.5 点, 不一致群 : 15.0 ± 5.3 点, $p = 0.047$) の値が高値となった。

双極性障害の軽躁状態における脳活動についての検討では、VFT の成績は軽躁状態群、抑うつ状態群、健常者群の間で有意差は見られなかったが、両側の背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) VLPFC、右側の aTC に位置する 12 チャンネル (CHs 28, 29, 32, 36, 38, 39, 43- 46, 49, 50) で VFT 中の NIRS 波形に有意な群間差が見られた (FDR-corrected $p < 0.05$)。また、有意差が見られた 12 チャンネルすべてで抑うつ状態群の方が健常者群よりも VFT 中の脳活動の変化が有意に小さく、7 チャンネル (CHs 29, 32, 39, 43- 45, 50) で軽躁状態群の方が健常者群よりも脳活動の変化が有意に小さかった。

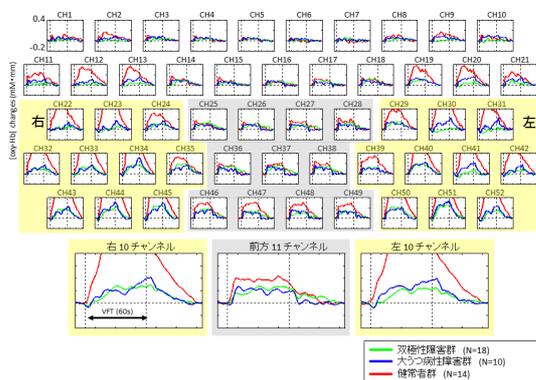


(Nishimura et al., in press)

状態像による比較では、左側の DLPFC にある 1 チャンネルで軽躁状態群の方が抑うつ状態群よりも VFT 中の脳活動の変化が有意に大きかった (CH49; $p < 0.05$, FDR corrected)。また、双極性障害患者群では躁症状の重症度と左側の DLPFC と前頭極にあるチャンネルの活動性との間で正の相関が見られた (CHs 49 and 50; Spearman 's rho = 0.660 and 0.727; FDR-corrected $p < 0.05$)。一方、軽躁状態群について躁状態が消失した時点で再度測定して縦断的な変化を検討したところ、前頭極と DLPFC にある 8 つのチャンネルで軽躁状態があるときよりも躁状態が消失した後の方が VFT 中の脳活動の変化が減少していた (CHs 9, 14, 24, 28, 36, 47- 49, $p = 0.005- 0.046$, FDR corrected)。



感情障害の治療経過における脳活動の縦断的な変化についての検討では、双極性障害群と大うつ病性障害群は健常者群と比べて両側の VLPFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の変化が有意に減少していた。



また、双極性障害群では左側の VLPFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の縦断的な変化が SASS スコアの縦断的な変化と正の相関を示した ($\rho=0.499$, $p=0.035$) のに対して、大うつ病性障害群では右側の VLPFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の縦断的な変化が SASS スコアの縦断的な変化と正の相関を示した ($\rho=0.746$, $p=0.013$)。

D. 考察

臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討では、大うつ病性障害で臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率が低かった原因としては、大うつ病性障害群の中に担当医が診断に迷っていた症例、他の精神疾患を合併していた症例、測定時にはうつ症状がほぼ消失していた症例、測定後に躁病エピソードを呈して双極性障害と診断される症例などが含まれていた可能性が考えられる。また、大うつ病性障害の中の異種性（今回の解析ではメランコリー親和型 18 名、非定型うつ病 6 名が大うつ病性障害群の中に混在）も臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与えうる要因と考えられる。本研究で得られた結果から、NIRS 波形が年代によって変化することが明らかになり、家族歴の中に精神疾患罹患患者がいる群や BSDS で高得点となり bipolarity が示唆された群で NIRS 波形が双極性障害のパターンに近くなっていたことから、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度

を向上させるために有益な情報となることが明らかになった。一方、統合失調症患者群では臨床診断とNIRS波形による分類が一致しなかった群で陽性症状尺度とActivation因子が高かったことから検査時の状態像が波形パターンに影響を与える可能性があることが示唆された。

双極性障害の軽躁状態における脳活動についての検討では、双極性障害で軽躁状態と抑うつ状態を呈する群では健常者群に比べてVFT中にVLPFCで活動性が小さかった。軽躁状態群と抑うつ状態群の比較では、左側のDLPFCで軽躁状態群の方が抑うつ状態群よりも脳賦活が大きかった。横断的検討と縦断的検討で得られた結果から、前頭部における認知課題による脳活動の変化は双極性障害の軽躁状態と抑うつ状態の間で異なることが示唆された。このことから、NIRS検査が状態像に由来する双極性障害の前頭部における脳活動の特徴を評価する客観的な指標となりうることが明らかになった。また、双極性障害では左側のDLPFCと前頭極の活動性が大きいほど軽躁状態の症状重症度が大きく、同一被験者内でNIRS波形を縦断的に評価した時に軽躁状態の患者は軽躁状態が出現していないときには前頭部の活動性が減少することから、NIRSが躁状態の客観的な評価指標となる可能性が示唆された。

感情障害の治療経過における脳活動の縦断的变化についての検討では、VFT中に双極性障害と大うつ病性障害では両側のVLPFC/aTC領域の活動性低下が見られ、双極性障害では左側のVLPFC/aTC領域の活

動性の増加が社会適応の改善、大うつ病性障害では右側のVLPFC/aTC領域の活動性の増加が社会適応の改善とそれぞれ関連していたことから、これらの脳領域の活動性の増加が社会適応改善の客観的な指標となる可能性が示唆された。

E. 結論

NIRSを用いた疾患横断的な検討では、年齢、家族歴、自記式質問紙によるbipolarityの評価、検査時のPANSSを用いた状態像の評価のいずれもがNIRS波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。一方、双極性障害の状態像に注目した検討では、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、測定間隔を統制した条件では双極性障害と大うつ病性障害においてNIRS波形の縦断的变化が社会適応の客観的な指標となりうることが明らかになった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

[1] 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.

【邦文雑誌】

なし

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Ohtani T., Takahashi K., Nishimura Y., Nakakita M., Okada N., Okazaki Y. Associations between longitudinal changes in the regional hemodynamic responses and social adaptation in patients with depression and bipolar disorder. Poster presentation 11th World Congress of Biological Psychiatry, 27 June 2013

【シンポジウム・招待講演】

- [2] 西村幸香. NIRS の臨床応用：双極性障害における検討．シンポジウム 3 「NIRS の臨床応用 - 精神疾患に関連して」．第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会．2013 年 11 月 7 日．高知

【一般演題】

- [3] 西村幸香，高橋克昌，大溪俊幸，高柳陽一郎，岡田直大，中北真由美，樋口智江，安井臣子，内山智恵，岡崎祐士，笠井清登．NIRS 信号を用いた疾患判別と病歴聴取による診断分類の一致率の検討 第 8 回日本統合失調症学会．2013 年 4 月 18 日．浦河

3. その他

- [1] 大溪俊幸、高橋克昌、西村幸香、池田伶奈、岡田直大、岡崎祐士 光トポグラフィ検査による精神疾患の鑑別

診断補助 臨床病理レビュー特集第 151 号，印刷中

- [2] 西村幸香. 精神科診断における NIRS. 特集 I. NIRS の臨床応用. 精神科. 23(4): 397-404 (2013.10)

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
福田正人	発達精神病理としての統合失調症 - 脳と生活と言葉	福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編	『統合失調症』	医学書院	東京	2013	pp.59-66.
福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登			『統合失調症』	医学書院	東京	2013	pp.753
福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子	NIRS	山内俊雄・松田博史	『脳画像でみる精神疾患』	新興医学出版社	東京	2013	pp. 91-110.
Uehara T, Sumiyoshi T	Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia.		<i>Frontiers in Clinical Drug Research- CNS and Neurological Disorder</i>	Bentham Science Publishers		2013	pp.135-148
住吉太幹	診断分類と統合失調症の異種性.	福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編	『統合失調症』	医学書院	東京	2013	pp. 94-102
住吉太幹, 油井邦雄	多価不飽和脂肪酸とアンメット・ニース克服の可能性	小澤寛樹編	「精神と栄養～メンタルヘルスの新たな視点～」	医薬ジャーナル	大阪	2013	pp. 94-102
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」	丸善出版	東京	2013	pp.704-708
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」	丸善出版	東京	2013	pp.1679-1685

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Schizophr Res</i>			in press
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.	<i>NeuroImage</i>	85	518-526	2014
Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for	Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state.	<i>NeuroImage</i>	85	498-507	2014
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-fMIR investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task.	<i>NeuroImage</i>	83	158-173	2013
Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M	Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study.	<i>J Psychiat Res</i>	47	1581-1589	2013
Higuchi Y., <u>Sumiyoshi T.</u> , 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.	<i>PLoS ONE</i>	8	e54080	2013
<u>Sumiyoshi T.</u> , Higuchi Y.	Facilitative effect of serotonin _{1A} receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia.	<i>Current Medicinal Chemistry</i>	20	357-362	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.	Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis.	<i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>	33	263-266	2013
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	<i>PLoS One</i>	8	e61152	2013
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.	<i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i>	67	182-188	2013
Sumiyoshi T.:	Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone.	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	4	102	2013
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.	<i>Psychiatry Research</i>	210	773-779	2013
Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., <u>Sumiyoshi T.</u>	Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT _{1A} receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats.	<i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i>	113	1-6	2013
<u>Sumiyoshi T.</u> , Higuchi Y., Uehara T.	Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia.	<i>Frontiers in Behavioral Neuroscience</i>	7	140	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y	Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects.	<i>Frontiers in Behavioral Neuroscience</i>	7	148	2013
Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A. E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., <u>Sumiyoshi T.</u>	Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia.	<i>Schizophrenia Research</i>	152	421-429	2014
Uehara T., <u>Sumiyoshi T.</u> , 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.	<i>Synapse</i>	68	202-208	2014
Fujino H, Sumiyoshi C, <u>Sumiyoshi T.</u> , 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.	<i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i>			in press
<u>Sumiyoshi T.</u>	Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole.	<i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>			in press
Takeuchi M., Furuta H., <u>Sumiyoshi T.</u> , Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.	Effect of sleep on memory organization.	<i>Frontiers in Behavioral Neuroscience</i>			in press
Higuchi Y., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M, <u>Sumiyoshi T.</u>	Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state.	<i>Frontiers in Behavioral Neuroscience</i>			in press
Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, Kasai K.	<u>Potential biomarker of subjective quality of life: Prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy.</u>	<i>Soc Neurosci.</i>		2013 Dec 3. [Epub ahead of print]	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K.	<u>Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress.</u>	<i>Cereb Cortex.</i>		2013 Feb 20. [Epub ahead of print]	
Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumoto 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.	<u>Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy.</u>	<i>Neuroimage</i>	85	508-517	2014
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.	<u>Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals.</u>	<i>Neuroimage</i>	85	527-534	2014
Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K.	<u>Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study.</u>	<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.</i>	49C	63-69	2013
Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K.	<u>Near-Infrared Spectroscopy in Schizophrenia: A Possible Biomarker for Predicting Clinical Outcome and Treatment Response.</u>	<i>Front Psychiatry.</i>	4	145	2013
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.	<u>Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults.</u>	<i>Neuroimage Clin.</i>	4	53-63	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>J Psychiatr Res.</i>	4	53-63	2013
Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T.	Neuropharmacological effects of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS.	<i>NeuroPhotonics.</i>			in press
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.	<i>NeuroImage.</i>			in press
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.	<i>Neuroscience Research.</i>			in press
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.	<i>NeuroImage.</i>	85(1)	92-103	2014
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.	<i>Brain and Language.</i>	126	208-216	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K.	Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease.	<i>Dement Geriatr Cogn Disord.</i>	38	153-160	2014
Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T.	Network analysis for motives in suicide cases: A cross-sectional study.	<i>Psychiatry Clin Neurosci.</i>	68	299-307	2014
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.	<i>Neuroimage Clin,</i>	26	53-63	2013
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.	<i>Trials,</i>	14	231	2013
Saito Y, Suga M, Tochi 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.	<i>Soc Cogn Affect Neurosci,</i>			in press
Kuwabara H, Yamasue H, Koike S, Inoue H, Kawakubo Y, Kuroda M, Takano Y, Iwashiro N, Natubori 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.	<i>PLoS One.</i>	8(9)	e73814.	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto, K.	Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression.	<i>Prog. Neurobiol.</i>	100	15-29	2013
Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A.	Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. <i>Eur. Arch.</i>	<i>Psychiatry Clin. Neurosci.</i>	263	367-377	2013
Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohikubo, K., Fujimoto, M., Umehara, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takahashi, M.	Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine.	<i>Neurosci.</i>	556	37-41	2013
Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M.	A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia.	<i>Psychiatry Res.</i>	215	268-273	2014
Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H.	Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor pro-BDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets.	<i>J. Affect. Dis.</i>	160	1-9	2014
Hashimoto, K.	Abnormalities of the glutamate-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain.	<i>Schizophrenia Res.</i>			in press
Hashimoto, K.	Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia.	<i>JAMA Neurol.</i>			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuchi 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.	<i>Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry</i>			in press
Takahashia T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C	Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder.	<i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>			in press
Shiino T, Koide T, Kushi ma I, Ikeda M, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Idaka 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.	<i>Journal of Medical Biochemistry</i>			in press
Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Lincoln 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.	<i>Schizophrenia Research</i>			in press
Ikeda E, Shiozaki K, Ikeda H, Suzuki M, Hirayasu Y	Prefrontal dysfunction in remitted depression at work reinstatement using near-infrared spectroscopy.	<i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>	214	254-259	2013
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.	<i>Schizophrenia Research</i>	150	484-490	2013
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.	<i>Schizophrenia Research</i>	147	355-361	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Schizophrenia Research</i>	149	186-187	2013
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.	<i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i>	67	540-548	2013
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.	<i>Molecular Autism</i>	4	38	2013
Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirose T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y	A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism.	<i>Science Report</i>	3	1139	2013
Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirose 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.	<i>PLoS ONE</i>	8	e56087	2013
Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirose T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y	Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder.	<i>NeuroImage: Clinical</i>	2	394-401	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>	212	150-153	2013
Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M	LORETA Current Source Density for Duration Mismatch Negativity and Neuropsychological Assessment in Early Schizophrenia.	<i>PLoS One</i>	8	e61152	2013
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.	<i>PLoS ONE</i>	8	e54080	2013
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, Kajibuchi K, Iwata N, Ozaki N	Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel-based morphometry and mutation screening.	<i>Schizophrenia Bulletin</i>	39	720-728	2013
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.	<i>Frontiers in Psychiatry</i>	4	16	2013
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.	<i>Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry</i>	40	137-172	2013
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.	The relationship between positive and negative automatic thought and activity in the prefrontal and temporal cortices: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study.	<i>J Affect Disord.</i>	151(1)	352-359	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, <u>Noda T</u> , Obu S, Nakata Y, Higuchi T, Kunugi H.	Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain.	<i>J Psychiatr Res</i>	47(10)	1383-1388	2013
Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, <u>Noda T</u> , Araki M, Yamamura T, Kunugi H.	Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study.	<i>Magn Reson Imaging</i>	31(6)	990-995	2013
Kunugi H, Koga N, Hashikura M, <u>Noda T</u> , Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaoka J, Kanemoto N, Higuchi T.	Validation of computer-administered clinical rating scale: Hamilton Depression Rating Scale assessment with Interactive Voice Response technology--Japanese version.	<i>Psychiatry Clin Neurosci</i>	67(4)	253-258	2013
Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, <u>Noda T</u> , Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Ikakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N.	Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy.	<i>Hepatology Res</i>		doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of print]	2013
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.	Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom.	<i>Med Phys</i>	41(2)	022302	2013
Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M	Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T.	<i>Med Phys</i>	41(2)	022302	2014
Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Okazaki Y, Kasai K.	Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder.	<i>Bipolar Disorders</i>			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
福田正人	可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める．	メディカル朝日	2月号	22-23	2014
福田正人	光トポグラフィ検査は精神科医療をどう変えるのか？	こころの元気+	8(1)	20	2014
福田正人	精神科領域におけるNIRS画像．In：北川泰久・寺本明・三村將 編『神経・精神疾患診療マニュアル』	日本医師会雑誌	第142巻・特別号(2)	S12	2013
福田正人	臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理．	精神経誌	115	187-193	2013
兼田康宏、住吉太幹、中込和幸・他	統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)標準化の試み.	精神医学	55	167-175	2013
住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、鈴木道雄	富山県における早期介入活動の実際と工夫.	日本精神神経学雑誌.	115	180-186	2013
住吉太幹	統合失調症における認知機能障害.	臨床精神医学	42	1461-1467	2013
住吉太幹	双極性障害における神経認知機能の障害.	精神科	24	399-402	2014
西村幸香	精神科診断におけるNIRS. 特集I. NIRSの臨床応用.	精神科	23(4)	397-404	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小池進介	統合失調症. 特集I. NIRSの臨床応用	精神科	23(4)	414-420	2013
太田 深秀, 佐藤 典子, 石川 正憲, 堀 弘明, 篠山 大明, 服部 功太郎, 寺石 俊也, 大部 聡子, 中田 安弘, 根本 清貴, 守口 善也, 橋本 亮太, 功刀 浩.	MRIによる女性統合失調症患者と女性健常群との判別分析	精神神経学雑誌	115	1171-1177	2013
根本 清貴	画像統計解析法(MRIおよびPET/SPECT)の基礎	老年精神医学雑誌	24	399-406	2013
根本 清貴	VBMの利点と問題点	精神科	22	401-404	2013
川久保友紀	発達障害の脳科学	<i>Journal of Clinical Rehabilitation</i>	22(1)	74-77	2013
黒田美保, 川久保友紀, 桑原 齊, 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.			in press
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			in press
橋本謙二	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	2013
橋本謙二	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	日本生物学的精神医学会誌	24(3)	153-156	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋 努, 鈴木道雄	統合失調症圏のMRI研究の 進歩	精神神経学雑誌	115	874-879	2013
鈴木道雄, 高橋 努	統合失調症と脳の形態変 化	日本臨床	71	619-623	2013
富岡大, 川崎真護, 岩波 明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村將, 中込和 幸	うつ病患者のNIRSによる 治療反応性と疾患鑑別へ の有用性 多施設におけ る2時点検査の結果と診断 変更症例の検討	MEDIX	54	4-9	2013
山田麻紀, 亀井雄一, 野 田隆政, 有馬邦正	高照度光療法により睡眠 覚醒リズムと抑うつ状態 が改善した概日リズム睡 眠障害の1例	精神神経学雑誌	115(8)	901	2013
大溪俊幸, 高橋克昌, 西村幸香, 池田伶奈, 岡田直大, 岡崎祐士	光トポグラフィー検査に よる精神疾患の鑑別診断 補助	臨床病理レビュー 特集第151号			in press