

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

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

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 正人  
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成26(2014)年 3月

# 目 次

## I . 総括研究報告

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

## II . 分担研究報告

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

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	1 6 1
----------------------	-------	-------

IV . 研究成果の刊行物・別刷	-----	1 9 8
------------------	-------	-------

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））  
（総合）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）  
西村 幸香（東京大学医学部附属病院精神神経科 特任助教）  
榊原 英輔（東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教）  
檀 一平太（自治医科大学医学部先端医療技術開発センター 准教授）  
根本 清貴（筑波大学大学院人間総合科学研究科 精神病態医学分野 講師）  
滝沢 龍（東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 助教）  
川久保 友紀（東京大学大学院医学系研究科 こころの発達医学 助教）  
石井 礼花（東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教）  
橋本 謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター 神経科学分野 教授）  
鈴木 道雄（富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学分野 教授）  
野田 隆政（国立精神・神経医療研究センター病院 医長）

山下 典生（岩手医科大学医歯学総合研究所 助教）

大溪 俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構 准教授）

福田 正人（群馬大学大学院医学系研究科 神経精神医学分野 教授）

## A. 研究の概要

### (1) 研究目的

精神医療分野で初めての先進医療「光本研究は、精神医療分野で初めて先進医療に承認された光トポグラフィ検査（近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy NIRS）を用いて、精神疾患の早期診断に有用な脳画像検査システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

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

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

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

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

### (2) 期待された成果

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



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

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

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

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

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

### **(3) 研究方法**

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

被検者からは十分な説明のうえで文書による同意を得た。

### **(4) 研究結果および考察**

#### **1) NIRS の基礎について**

頭皮上の NIRS 測定位置を MRI 画像に対応づけるさまざまな方法を網羅する理論的体系化を実施し、NIRS 計測位置を 5 分程度で標準脳に対応させる方法を実用化した (*Neurosci Res* 72:163-71, 2011, Tsuzuki ら *NeuroImage* 2014 )

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

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

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

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

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

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

## (5) 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 検査の普及と均霑化

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

#### (6) 光トポグラフィー検査の保険収載

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

##### 1) 保険収載項目

D236-2 光トポグラフィー

2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの

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

ロ．イ以外の場合 200 点

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

注 2 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局

長等に届け出た保険医療機関以外の保険医療機関において行われる場合には、所定点数の100分の80に相当する点数により算定する。

(脳波検査等) 通則区分番号 D235 から D237-2 までに掲げる脳波検査等については、各所定点数及び区分番号 D238 に掲げる脳波検査判断料の所定点数を合算した点数により算定する。

D238 脳波検査判断料 180 点

##### 2) 保険請求要件

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

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

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

(ハ) 近赤外光等により、血液中のヘモグロビンの相対的な濃度、濃度変化等を測定するものとして薬事法上の承認又は認証を得ている医療機器であって、10

チャンネル以上の多チャンネルにより脳血液量変化を計測可能な機器を使用すること。

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

### 3) 施設基準

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

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

(3)神経内科又は脳神経外科において、常勤の医師が配置されていること。

(4)常勤の臨床検査技師が配置されていること。

(5)当該療養に用いる医療機器について、適切に保守管理がなされていること。

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

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

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

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

上であること。

3. 届出に関する事項 光トポグラフィ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。

B. 研究方法 C. 研究結果 D. 考察

### (1)NIRS 研究(分担:西村・榊原・滝沢)

精神疾患の早期診断・治療や予防においては、客観的な検査指標を用いることで各臨床病期に応じた適切な医療の選択が可能となると考えられるが、その方法は未確立である。本研究は、臨床応用可能性の高いと考えられる NIRS を臨床症状との関連を病初期から縦断的に検討し、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的としている。同時に、その精度を高めるため同時期に縦断的に測定した MRI・ERP/MEG・神経心理検査(BACS)・遺伝子・生化学マーカーの各臨床検査指標との関連研究も行っている。双生児研究の手法を用いた NIRS の研究では、前頭葉における NIRS 信号の一部が遺伝的影響を受けていることを報告した。また、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断された患者群、統合失調症の発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の NIRS 測定を行い、患者の転帰をフォローしたところ、全体としては重症度や機能レベルの改善が認められた一方で、前者の一部では双極性障害への診断移行が見られ、後者の一部では初発精神病エピソードの発症が見られた。後に双極性障害への診断変更が必要となった者とそうでない者、統合失調症を発症

した者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較したところ、予備的な検討ながら、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性が示唆された。

## (2)NIRS 研究 (分担：野田)

精神科の課題であった診断の客観性の乏しさに対して、近赤外線光トポグラフィ (NIRS) はうつ症状の鑑別診断補助として 2014 年 4 月に保険適応されたが、病状と NIRS との関連についての有用性を示した報告はなく、本研究ではうつ病の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

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

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

古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。健常者を含む 39 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、健常者を

除いた被験者において、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左背外側前頭前野を中心に有意な正の相関を示した。MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、背外側前頭前野における NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

## (3)NIRS 研究 (分担：川久保・石井)

成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少なくない。そこで、本研究では、発達障害の診断補助検査として NIRS 検査を用いるため、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、抑制課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。さらに、発達障害は幼児期に発症することを考えると、診断補助検査として成立させるためには、成人期だけでなく、小児期においても実施可能な検査であることが必要である。そこで、これまで成人を対象に実施されてきた NIRS 検査を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した。また、定型発達児の NIRS 計測の繰り返し測定の妥当性を検討した。さらに NIRS 検査によって、小児 ADHD の薬物療法において第一選択薬として承認されている MPH の継続内服後の効果を予測できるかどうかの検証、また MPH の継続内服が脳機能へ及ぼす影響について検討した。

#### (4)NIRS 研究 (分担：檀)

本研究では、注意欠陥多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD) に対するメチルフェニデート (MPH) の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証した。第一段階では、ADHD の典型的な症状である衝動性や注意力の制御に関わる実行・抑制機能を反映する Go/NoGo 課題遂行時の脳血流動態変化を、MPH 内服前後で fNIRS を用いて評価可能であるかどうかを検討した。fNIRS 計測においては、MPH 内服前後で、右中前頭回/下前頭回の境界領域において、有意な oxy-Hb 信号の上昇が観察された。fNIRS 計測は、3 時間以内かつ 1 日の通院で実施可能であり、ADHD 時における MPH 投与効果について生物学的指標を用いて客観的に確認する上で有用な手法と考えられた。第二段階では、MPH 服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、Go/NoGo 遂行時に fNIRS 解析を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。第三段階では、ADHD の注意機能障害に対する MPH の薬理効果を検証した。MPH 服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、注意機能課題 (Odd ball 課題) 遂行時に fNIRS 解析

を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。上記の全対象者において、解析離脱率は 0% であった。これらの結果から、fNIRS を用いた本解析系は、小児 ADHD の発症時期に評価可能であり、実行機能課題・注意課題遂行時に確認される右前頭前野の機能不全は、治療効果の面で客観的評価マーカーの候補となりうると示唆された。

#### (5)NIRS 研究 (分担：大溪)

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

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

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

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害を対象とした脳機能の疾患横断的研究では、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価、検査時の PANSS を用いた状態像の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。双極性障害の状態像に注目した検討では、軽躁状態の方が抑うつ状態よりも語流暢性課題中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がそうでない時よりも脳活動の賦活が大きくなることが確認され、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、双極性障害患者と大うつ病性障害患者を対象として、測定間隔を約 6 か月間に統制した条件下で NIRS 波形と社会適応の変化を縦断的に検討した研究では、語流暢性課題中の脳活動の賦活の大きさの縦断的な変化と社会適応の変化の間に正の相関が見られ、NIRS 波形の縦断的变化が社会適応の生物学的な指標となる可能性が示唆された。

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

## (6)NIRS 研究 (分担：福田)

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

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

こうした実用化は、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

## (7)MRI 研究 (分担：山下)

NIRS 所見の背景にある脳構造変化を



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

#### (8)MRI 研究 (分担：鈴木)

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

#### (9)MRI 研究 (分担：根本)

統合失調症では軽度ではあるものの、上側頭回、前頭葉内側面、海馬などに萎縮が認められることが明らかとなっている。統合失調症に特徴的な形態萎縮が認められるのであれば、MRI を用いた統合失調症の鑑別診断が可能となる。しかし、これまで臨床で簡便に使うことのできるツールは開発されてこなかった。このた

め、本研究では統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を行ってきた。具体的には、最初に日本人の 20 代～30 代の統合失調症患者に特徴的な関心領域を抽出し、その領域から得られる指標を用いての判別能を検討した。次に、臨床でも使いやすいようにユーザーインターフェイスも考慮したツールボックスの開発を行った。その後、汎用性および診断精度を高めるためにより多くのデータセットから関心領域およびノーマルデータベースを作成し直した。その結果、関心領域の中で健常者に比べて萎縮している領域の占める割合に着目することで、統合失調症患者を ROC 解析にて AUC0.77-0.87 程度で判別することができた。

#### (10)ERP 研究 (分担：住吉)

精神病発症ハイリスク (at-risk mental state, ARMS) 者における事象関連電位の変化と発症予測への応用について、reorienting negativity (RON) およびミスマッチ陰性電位 (MMN) を対象に検討した。ARMS 者、初発統合失調症 (first episode schizophrenia, FES) 患者、慢性統合失調症 (chronic schizophrenia, CS) 患者、健常者 (normal controls, NC) を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに  $NC > FES$  患者、 $NC > CS$  患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群  $<$  non-converters 群の有意差を認めた。さらに、converters 群の RON

振幅 non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。次に dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いて行い、FES と NC 間で比較した。結果として、dMMN の振幅および側頭葉の LORETA 電流密度について、NC > FES 患者の有意差を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

#### (11)血中物質研究 (分担：橋本)

メタ解析より、脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) が、うつ病の血中バイオマーカーとして有用であることが報告された。本研究において、うつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下していた。また血清中 proBDNF 濃度は両群で差は無かった。双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は健常者と比較して低下したが、逆に、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加することを見出した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

#### E. 結論

先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」のさらなる実用化を図るため、標準化した検査法

とデータ解析法を書籍『NIRS 波形の臨床判読 - 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』としてまとめるとともに、国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院が開催する「NCNP 光トポグラフィー講習会」、「NCNP 光トポグラフィー判読セミナー」、「NCNP 光トポグラフィー検査先進医療ワークショップ」に講師として協力した。

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

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表 (英文原著論文に限定)

- [1] Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Keneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K. (2011) Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. PLoS ONE 6, e20469.
- [2] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N.,

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

- Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
- [16] Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
- [17] Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
- [18] Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
- [19] Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
- [20] Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
- [21] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
- [22] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [23] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377.
- [24] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.
- [25] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [26] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.

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

- factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP3 receptor. *PLoS One* 7, e37989.
- [41] Hashimoto, K. (2012). A BDNF Val66Met polymorphism and ketamine-induced rapid antidepressant action. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 59-60.
- [42] Wang, W., Fu, W., Wu, J., Ma, X.C., Sun, X.L., Huang, Y., Hashimoto, K., and Gao, G.G. (2012). Prevalence of PTSD and depression among the junior middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China. *PLoS ONE* 7, e41665.
- [43] Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
- [44] Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
- [45] Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
- [46] Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
- [47] Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
- [48] Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
- [49] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
- [50] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [51] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377.
- [52] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix

- metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.
- [53] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [54] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., 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.
- [55] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [56] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.
- [57] Suga M, Uetsuki M, Takizawa R, Araki T, Kasai T. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(7):672-675.
- [58] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental Changes of Prefrontal Activation in Humans: A Near-Infrared Spectroscopy Study of Preschool Children and Adults. *PLoS ONE.* 2011,6(10): e25944.
- [59] Arai M, Koike S, Osima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(6):606-607.
- [60] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 2011, 132(1):54-61.
- [61] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2011, 122(8):1533-40.
- [62] Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res.* 2011, 1370:194-203.
- [63] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 2013, 143(1):116-124.
- [64] Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E,

- Nishimura Y, Kasai K. Potential biomarker of subjective quality of life: Prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Soc Neurosci*. 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
- [65] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions under Maintained Psychological Stress. *Cereb Cortex*. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
- [66] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014 Jan 15; 85 Pt 1:498-507.
- [67] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014 Jan 15; 85 Pt 1:508-17.
- [68] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2014 Jan 15; 85 Pt 1:518-26.
- [69] Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K. Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *Neuroimage*. 2014 Jan 15; 85 Pt 1:527-34.
- [70] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage*. 2013 Dec; 83:158-73.
- [71] Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Nov 22; 49C:63-69.
- [72] Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-Infrared Spectroscopy in Schizophrenia: A Possible Biomarker for Predicting Clinical Outcome and Treatment Response. *Front Psychiatry*. 2013 Nov 14; 4:145.
- [73] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*. 2013 Nov; 150(2-3):459-67.



- [74] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin.* 2013 Oct 26; 4:53-63.
- [75] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K. Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2013 Sep; 47(9):1240-6.
- [76] Sumiyoshi, C., Kawakubo, Y, Suga, M., Sumiyoshi, T., Kasai, K. Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 69, 252-257, 2011.
- [77] Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N. Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 1187-1193, 2011.
- [78] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122:1533-1540. 2011.
- [79] Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE* 6(10): e24929. doi:10.1371/journal.pone.0024929, 2011
- [80] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS ONE* 6(10): e25944. doi:10.1371/journal.pone.0025944, 2011
- [81] Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T. Parental Age and Assisted Reproductive Technology in Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome in a Japanese Population. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2012; 6:1: 500-507.
- [82] Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 37(2):270-5, 2012.
- [83] Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzak H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashit Y, Kasai K, Yamasue H. Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS ONE* 7(6): e39561. doi:10.1371/journal.pone.0039561, 2012.
- [84] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y,

- Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e178; doi:10.1038/tp.2012.108.
- [85] Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/acps.12034.
- [86] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- [87] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage*, 2014;15: 85:518-526.
- [88] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. (Ishii-Takahashi A) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014;15:85:498-507.
- [89] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014;85:1:508-17.
- [90] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin*. 2013.26;4:53-63
- [91] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Yokoyama K, Kano Y, Kamio Y. A cognitive-behavioral intervention for emotion regulation in adults with high-functioning autism spectrum disorders: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14:231, 2013
- [92] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*. 150(2-3):459-67, 2013.
- [93] Saito Y, Suga M, Tochigi M, Abe O, Yahata N, Kawakubo Y, Liu X, Kawamura Y, Sasaki T, Kasai K, Yamasue H. Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. *Soc Cogn Affect Neurosci*. In press.
- [94] Kuwabara H, Yamasue H, Koike S, Inoue H, Kawakubo Y, Kuroda M, Takano Y,

- Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Kano Y, Kasai K. Altered Metabolites in the Plasma of Autism Spectrum Disorder: A Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectroscopy Study. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e73814. doi: 10.1371/journal.pone.0073814.
- [95] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi F, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi S, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M: The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (in press)
- [96] Takahashi T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [97] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, 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)
- [98] Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linc A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C: Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* (in press)
- [99] Ikeda E, Shiozaki K, Ikeda H, Suzuki M, Hirayasu Y: Prefrontal dysfunction in remitted depression at work reinstatement using near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research Neuroimaging* 214: 254-259, 2013
- [100] Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG: Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150: 484-490, 2013
- [101] Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H: Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia Research* 147: 355-361, 2013
- [102] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 149: 186-187, 2013
- [103] Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67: 540-548, 2013
- [104] Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum

- disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Molecular Autism* 4: 38, 2013
- [105] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munosue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Science Report* 3: 1139, 2013
- [106] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munosue T, 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
- [107] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirosawa T, Munosue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* 2: 394-401, 2013
- [108] Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 212: 150-153, 2013
- [109] Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M: LORETA Current Source Density for Duration Mismatch Negativity and Neuropsychological Assessment in Early Schizophrenia. *PLoS One* 8 :e61152, 2013
- [110] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* 8 :e54080, 2013
- [111] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Itoh T, Suzuki M: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33: 263-266, 2013
- [112] Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohl K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* 39: 720-728, 2013
- [113] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- [114] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [115] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered

- depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [116] Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 233-238, 2012
- [117] Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* 38: 552-560, 2012
- [118] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- [119] Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 84-87, 2012
- [120] Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- [121] Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
- [122] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
- [123] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H, Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., and Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 186: 23-27, 2011.
- [124] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [125] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.

- [126] Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
- [127] Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
- [128] Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013) Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [129] Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M. (2014) Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *Med Phys*, 41(2): 022302.
- [130] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 132(1):54-61.[DOI:10.1016/j.schres.2011.07.014]
- [131] Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res.* 132(2-3):183-9 [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.006]
- [132] Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M. (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One.* 6(6): e21047. [DOI:10.1371/journal.pone.0021047]
- [133] Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Okazaki Y, Kasai K. (2014) Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, in press.
- [134] Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., and Soya, H. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiology of Aging.* 2012; 33(11), 2621-32
- [135] Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language.* 2012; 121(3), 185-93
- [136] Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E., Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami. *PLoS ONE.* 2012; 7(2), e31014

- [137] Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I. Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*. 2012; 72(2), 163-71
- [138] Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical Neurophysiology*. 2012; 123, 1147-1157.
- [139] Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhtur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Taga, G. Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing. *Human Brain Mapping*. 2013; 34(3), 543-565
- [140] Okamoto M, \*Dan I. Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013; 24(3) 247-55
- [141] Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, Dan I, Kawamoto K. Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012; 12: 104
- [142] Monden Y, Dan H, Nagashima M, \*Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2012; 1(1) 131-40
- [143] Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage*. 2012; 62(3): 1999-2006
- [144] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, , Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS. *Neurophotonics*. 2014; in press
- [145] Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; in press
- [146] Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G. Referential framework for transcranial anatomical correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. *Neuroscience Research*. 2014; in press.
- [147] Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85(1), 92-103.
- [148] Dan H, Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in

- Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126, 208-216.
- [149] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029]
- [150] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x]
- [151] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE*, in press.
- [152] Kaido T, Noda T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Nakai T, Nabatame M, Tani M. (2011) Titanium alloys as fixation device material for cranioplasty and its safety in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 27(1):e27-8.
- [153] Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T. (2012) Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 46(7):905-12.
- [154] Koseki S, Noda T, Yokoyama S, Kunisato Y, Ito D, Suyama H, Matsuda T, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Nakazawa K, Yoshida S, Arima K, Suzuki S. (2013) The relationship between positive and negative automatic thought and activity in the prefrontal and temporal cortices: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *J Affect Disord*. 151(1):352-9.
- [155] Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Noda T, Obu S, Nakata Y, Higuchi T, Kunugi H. (2013) Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain. *J Psychiatr Res*. 47(10):1383-8.
- [156] Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H. (2013) Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging*. 31(6):990-5.
- [157] Kunugi H, Koga N, Hashikura M, Noda T, Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaka J, Kanemoto N, Higuchi T. (2013) Validation of computer-administered clinical rating scale: Hamilton Depression Rating Scale assessment with Interactive Voice Response technology--Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 67(4):253-8.
- [158] Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Ikakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. (2013) Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. *Hepatol Res*. doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of



- print]
- [159] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 85 Pt 1:498-507.
- [160] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.
- [161] Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.
- [162] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. : LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.
- [163] Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N.: Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012
- [164] Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT1A agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- [165] Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* 46:622-9, 2012
- [166] Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *Journal of Psychopharmacology* 26:1283-1284, 2012
- [167] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013
- [168] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin1A receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- [169] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33:263-6, 2013
- [170] Uehara T, Sumiyoshi T, Seo T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M.: T-817MA, but not haloperidol and risperidone, restores parvalbumin-positive  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons in the prefrontal cortex and hippocampus of rats transiently exposed

- to MK-801 at the neonatal period. *ISNR Psychiatry* 2012;947149, 2012
- [171] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013
- [172] Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67:182-8, 2013
- [173] Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- [174] Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: consideration of the structure and the predictability of intelligence. *Psychiatry Research* 210:773-9, 2013
- [175] Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- [176] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 16;7:140
- [177] Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 21;7:148
- [178] Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152:421-9, 2014
- [179] Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O.: Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- [180] Uehara T., Sumiyoshi T., Rujescu D., Genius J., Matsuoka T., Takasaki I., Itoh H., Kurachi M.: Neonatal exposure to MK-801 reduces mRNA expression of mGlu3 receptors in the medial prefrontal cortex of adolescent rats. *Synapse* 68:202-208, 2014
- [181] Sumiyoshi T.: Serotonin<sub>1A</sub> receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- [182] Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Effect of sleep on memory organization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- [183] Higuchi Y., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- [184] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and

- treatment response. In: Ritsner M. (Ed). Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders; Vol III, Springer, New York, 2011, pp.135-148
- [185] Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). Schizophrenia Research: Recent Advances. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp. 291-319
- [186] Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). Schizophrenia in the 21st Century. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
- [187] Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). Neuroendocrinology and Behavior. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
- [188] Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T: The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
- [189] Uehara T, Sumiyoshi T: Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia. In Atta-Ur-Rahman Ed, eBook series: Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders. Bentham Science Publishers, 2013, 00.135-148
- [190] Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). Encyclopedia of Psychopharmacology, Second Edition. Springer, (in press)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 本研究に関連した特許「疾患判定支援システム（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田中尚樹，三國雅彦，福田正人，第 4518281 号，2010.5.28.）が、中国（第 ZL200680020678.9 号，2012.10.31.）およびアメリカ（第 US8386192B 号，2013.2.26.）で成立した。また、特許「生体光計測装置」（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田中尚樹，三國雅彦，福田正人；第 4555230 号，登録年月日 2010.7.23.）が、EU で成立した（第 1665985B1 号，2013.8.14.登録）。

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

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕精神疾患の早期診断に有用な NIRS 検査法の標準化と普及

分担研究者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・教授）

研究要旨

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

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

こうした実用化は、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

A. 研究目的

(1)精神疾患についての脳画像検査の現状

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

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

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

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

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

## (2) 脳画像検査実用化の意義

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

そうした検査の診療における有用性としては、次のようなことが考えられる。

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

れる。

## (3) 先進医療としての NIRS

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

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

【適応】先進医療の対象となるのは、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。

【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。

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

## B. 研究方法, C. 研究結果

### (1)NIRS 検査の標準化

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



CONTENTS	
はじめに	4
<b>1 測定の原理</b>	<b>6</b>
1.1 NIRSとは	
1.2 NIRSの原理	
1.3 反射光を用いた脳機能測定	
1.4 NIRSの神経生理学的基礎	
1.5 NIRSの長所と短所	
<b>2 記録法</b>	<b>9</b>
2.1 標準化検査法について	
2.2 実施の条件	
2.3 検査装置とプローブ装着	
2.4 測定パラメータの設定	
2.5 検査環境	
2.6 言語流暢性課題	
2.7 課題呈示の実際	
2.8 検査後の処理	
2.8.1 再検査を要する場合	
2.8.2 移動平均処理	
2.8.3 ノイズ・アーチファクトの判別	
2.8.4 Integral解析	
2.8.5 平均波形作成	
<b>3 波形の読み方</b>	<b>26</b>
3.1 波形の種類	
3.2 波形パラメータ	
3.2.1 課題中の反応の大きさ	
3.2.2 検査全体の反応のタイミング	
3.2.3 課題開始時の経過	
3.2.4 課題中の課題中の反応の大きさ	
3.3 よく見られる特徴的な波形	
3.3.1 安静時	
3.3.2 ゆらぎ・変動	
3.4 非同期波形	
<b>4 健康者波形</b>	<b>41</b>
4.1 健康者の健康波形	
4.2 波形に特徴を与える要因	
4.2.1 性別・年齢・課題形態	
4.2.2 課題・姿勢	
4.2.3 波形の再現性	
<b>5 疾患波形</b>	<b>48</b>
5.1 大うつ病	
5.2 双極性障害	
5.3 統合失調症	
5.3.1 再上院	
<b>6 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム</b>	<b>59</b>
6.1 検査群のプロフィール	
6.2 NIRS検査アルゴリズムの概要	
6.3 大うつ病性障害と統合失調症の鑑別	
6.4 大うつ病性障害と双極性障害の鑑別	
<b>7 評価の書き方</b>	<b>64</b>
7.1 検査報告書の流れ	
7.2 序論 (Line 0)	
7.3 うつ症状の鑑別 (Line 1)	
7.4 併存疾患 (Line 2)	
7.5 検査装置とアーチファクト (Line 3)	
7.6 課題中の反応の経過	
7.6.1 課題化 (Line 4)	
7.6.2 課題中の反応の大きさとタイミング (Line 5)	
7.7 課題開始時の経過	
7.8 典型的でない場合	
<b>8 症例紹介</b>	<b>67</b>
8.1 鑑別困難な症例としての活用	
8.2 検査報告での活用	
8.3 判断が難しい場合: 印象に残った症例	
<b>9 先進医療の実践</b>	<b>90</b>
9.1 先進医療の実施状況	
9.2 国立精神・神経医療研究センター病院光トポグラフィー (NIRS) 専門科	
9.3 東京大学「この検査導入後」プログラム	
<b>10 検査に必要な書類</b>	<b>94</b>
10.1 検査説明書	
10.2 検査同意書	
10.3 検査報告書	
10.4 検査報告書	
10.5 診療報酬請求書の作成	
<b>11 検査実施に関するQ&amp;A</b>	<b>109</b>
11.1 国立精神・神経医療研究センター病院	
11.2 東京大学	
文献	113
	3

その内容は以下のとおりである。

## 第1章 測定の原理

### 1.1 NIRSとは

### 1.2 NIRSの原理

#### 1.3 反射光を用いた脳機能測定

#### 1.4 NIRSの神経生理学的基礎

#### 1.5 NIRSの長所と短所

## 第2章 記録法

### 2.1 標準化検査法について

#### 2.2 実施の条件

#### 2.3 検査装置とプローブ装着

#### 2.4 測定パラメータの設定

#### 2.5 検査環境

#### 2.6 言語流暢性課題

#### 2.7 課題呈示の実際

#### 2.8 検査後の処理

##### 2.8.1 再検査を要する場合

##### 2.8.2 移動平均処理

##### 2.8.3 ノイズ・アーチファクトの判別

##### 2.8.4 Integral解析

##### 2.8.5 平均波形作成

## 第3章 波形の読み方

- 3.1 波形の解釈
- 3.2 波形パラメータ
  - 3.2.1 課題中の反応の大きさ
  - 3.2.2 検査全体の反応タイミング
  - 3.2.3 課題開始時の傾き
  - 3.2.4 側頭部の課題中の反応の大きさ
- 3.3 よく見られる特徴的な波形
  - 3.3.1 左右差
  - 3.3.2 ゆらぎ・律動
- 3.4 非典型波形
- 第4章 健常者波形
- 4.1 健常者の個別波形
- 4.2 波形に影響を与える要因
  - 4.2.1 性別・年齢・課題成績
  - 4.2.2 眠気・疲労
  - 4.2.3 波形の再現性
- 第5章 疾患波形
- 5.1 大うつ病
- 5.2 双極性障害
- 5.3 統合失調症
  - 5.3.1 再上昇
- 第6章 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム
- 6.1 患者群のプロフィール
- 6.2 NIRS 検査アルゴリズムの概要
- 6.3 大うつ病性障害と統合失調症の鑑別
- 6.4 大うつ病障害と双極性障害の鑑別
- 第7章 評価の書き方
- 7.1 報告書作成の流れ
- 7.2 年齢 (Line 0)
- 7.3 うつ症状の確認 (Line 1)
- 7.4 併存疾患 (Line 2)
- 7.5 検査施行とアーチファクト (Line 3)
- 7.6 前頭部の波形パターンの評価

- 7.6.1 陰転化 (Line 4)
- 7.6.2 前頭部の反応の大きさとタイミング (Line 5)
- 7.7 側頭部の反応の大きさ
- 7.8 典型的でない場合
- 第8章 症例紹介
- 8.1 鑑別診断補助としての活用
- 8.2 診療場面での活用
- 8.3 判断が難しい場合・印象に残った症例
- 第9章 先進医療の実際
- 9.1 先進医療の実施状況
- 9.2 国立精神・神経医療研究センター病院光トポグラフィー (NIRS) 専門外来
- 9.3 東京大学「こころの検査入院」プログラム
- 第10章 検査に必要な書類
- 10.1 検査説明書
- 10.2 検査同意書
- 10.3 検査施行記録
- 10.4 検査報告書
- 10.5 診療情報提供書の文例
- 第11章 検査実施に関する Q&A
- 11.1 国立精神・神経医療研究センター病院
- 11.2 東京大学

## (2) NIRS 検査法の普及

NCNP における講習会とセミナー  
 国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院で開催されている、おもに臨床検査技師を対象とした検査法についての「NCNP 光トポグラフィー講習会」(2010 年度より) おもに精神科医を対象とした結果判読についてのセミナー「NCNP 光

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

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



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

### 学会でのハンズオン

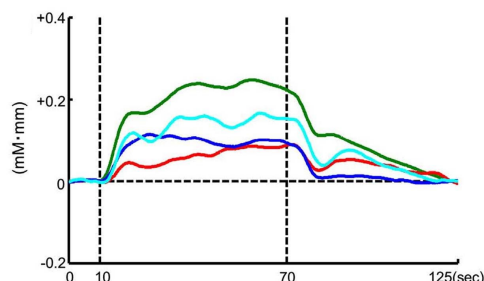
第 37 回日本臨床神経生理学会 (2007 年) 第 37 回日本臨床神経生理学会 (2009 年) 第 6 回日本統合失調症学会 (2011 年) などの学会において、ハンズオンセミナーを担当し、その場で実際の検査を行うことで標準検査法の普及を図った。

### (3) 多施設共同研究の実施と論文発表

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

### 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. にプレス発表を行い、読売新聞などで報道が行われた。



## (4)保険収載

上記の結果などをもとに、精神疾患についての光トポグラフィー検査は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。

### 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25の2の1に規定するもの(即うつ症状の鑑別診断の補助に使用する場合であって、地域の精神科救急応急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25の2の2に規定するもの(即うつ症状の鑑別診断の補助に使用する場合であって、①以外の場合)

③ 第25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 規 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 年度 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	当該療法の経験症例数	指定番号	国立精神・神経医療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) 当該療養施設機関における精神科電気痙攣療法の実施症例数(5例以上)

(10) 施設共同利用率の算定

① 当該検査機器を使用した患者数 \_\_\_\_\_ 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間での紹介の場合及び検査を実施する保険医療機関へ転医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% = \_\_\_\_\_ %



- 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]
- [6] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x]
- [7] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE*, in press.
- 【邦文雑誌】
- [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.
- [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. *精神神経誌* 115:187-193.
- [10] 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. *精神神経誌* 115:187-193.
- [11] 福田正人, 村井俊哉, 笠井清登, 池淵 恵美 (2012) 統合失調症の認知障害論. *Progress in Medicine* 32:2369-2375.
- [12] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 先進医療「うつ症状の光トポグラフィ検査」. *精神神経誌* 114:801-806.
- [13] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 心理現象・精神疾患への NIRS の応用. *電子情報通信学会誌* 95:372-376.
- [14] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人 (2012) ヒト前頭前野の発達と進化. *日本生物学的精神医学会誌* 23:41-46.
- [15] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人 (2011) 気分障害の脳画像研究と先進医療 NIRS の紹介 - 光トポグラフィ検査「うつ症状の鑑別診断補助」. *精神医学* 53:383-392.
- 【書籍】
- [1] 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.
- [2] 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
- [3] 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.
- [4] 福田正人 (2012) 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復. 宇田川健・寺尾直尚・高橋清久 編 『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』(リカバリー全国フォーラム) 精神・神経科学振興財団、東京、pp.44-65, 111-116, 127-128, 138-141.
- [5] 福田正人 (2012) 診察・診断・検査.

加藤進昌・神庭重信 編 『TEXT 精神医学』(改訂4版), pp.35-62.

- [6] 福田正人 監修(2011) 『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』, 中山書店.
- [7] 福田正人, 滝沢龍(2011) 気分障害の診断, 治療に近赤外線スペクトロスコピーは有力か? 上島国利 他編『EMB 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社, 東京, pp.114-121.

## 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】

- [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 光トポグラフィー判読セミナー, 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.
- [17] 福田正人：NIRS データの特徴と波形判読の基礎．第 2 回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー，東京，2012.11.17.
- [18] 福田正人：健康を守る住居 - 住み心地の良さと脳科学．応用脳科学コンソーシアム・応用脳科学 R&D 研究会 第 1 回 ニューロアーキテクチャー研究会，東京，2012.10.10.
- [19] 福田正人：住み心地の良さを脳画像で明らかにできるか？ 平成 24 年度第一回医工連携研究会，前橋，2012.10.1.
- [20] 福田正人，武井雄一，青山義之，上原徹，三國雅彦：うつ病はどこまで客観化できるのか(シンポジウム 5: うつ病のイメージングバイオマーカー (NIRS)). 第 34 回 日本生物学的精神医学会，神戸，2012.9.28.
- [21] 福田正人，青山義之，武井雄一，上原徹，三國雅彦：NIRS の原理と先進医療の制度(シンポジウム 10: NIRS の基礎と限界 - 症例を中心に). 第 34 回 日本生物学的精神医学会，神戸，2012.9.28.
- [22] 福田正人：NIRS の精神疾患への臨床応用の現状 .電子情報技術産業協会 JEITA 平成 24 年度 第 3 回 医療エレクトロニクスデバイス技術分科会，東京，2012.9.20.
- [23] 福田正人：光トポグラフィーについて．第 3 回 国立精神・神経医療研究センター病院 光トポグラフィー講習会，東京，2012.9.8.
- [24] 福田正人：精神疾患への臨床応用の現状(パネルディスカッション：NIRS の光と影 - NIRS 信号の起源と応用への問題点). 第 14 回日本ヒト脳機能マッピング学会，札幌，2012.7.6.
- [25] 佐藤大樹，舟根司，八幡憲明，滝沢龍，桂卓成，木口雅史，小泉英明，福田正人，笠井清登：光トポグラフィと fMRI の同時計測による言語流暢性課題に伴う前頭部血行動態変化の検討．第 14 回 日本ヒト脳機能マッピング学会，札幌，2012.7.6.
- [26] 福田正人：生活と認知と精神と脳．第 108 回 日本精神神経学会学術総会(シンポジウム 39: 社会生活の向上を目指す SST - 認知機能障害に焦点を当てて・指定発言)，札幌，2012.5.26.
- [27] 福田正人：臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理．第 108 回 日本精神神経学会学術総会(教育講演 6)，札幌，2012.5.24.
- [28] 福田正人：心理現象・精神疾患への NIRS の応用．日本分光学会・近赤外分光部会・第 7 回シンポジウム，東京，2012.1.23.
- [29] 福田正人：波形の読み方の基礎．第 1 回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー

- ー, 東京, 2011.11.19.
- [30] 福田正人: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」. 第 59 回 精神科治療研究会 (特別講演), 青森, 2011.11.5.
- [31] 福田正人, 三國雅彦: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」(シンポジウム 13: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発). 第 107 回日本精神神経学会学術総会, 東京, 2011.10.26.
- [32] 福田正人: 光トポグラフィーについて. 第 2 回 NCNP 光トポグラフィー講習会, 東京, 2011.10.1.
- [33] 福田正人: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」の実際. 第 11 回 兵庫県精神神経科診療所協会 学術講演会 (学術講演 II), 神戸, 2011.8.6.
- [34] 福田正人: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」の実際 (ハンズオンセミナー1). 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌, 2011.7.18.
- [35] 福田正人, 武井雄一, 須田真史, 青山義之, 桜井敬子, 石毛陽子, 亀山正樹, 成田耕介, 三國雅彦, 上原 徹: 光トポグラフィー検査 (NIRS) から見たうつ病 (シンポジウム 5: 気分障害の分類に求められる地平). 第 8 回 日本うつ病学会, 大阪, 2011.7.11.
- [36] 福里村嘉弘, 滝沢龍, 西村幸香, 木納賢, 福田正人, 笠井清登: NIRS を用いたうつ症状を呈する大うつ病性障害と双極性障害の鑑別診断補助についての追跡検討. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2011.5.22.
- [37] 福田正人, 三國雅彦: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」(連携シンポジウム 1: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発) 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2011.5.22.
- [38] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人: ヒト前頭前野の発達と進化 (シンポジウム 5: 進化論と生物学的精神医学の融合). 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2011.5.22.
- [39] 福田正人, 滝沢龍, 笠井清登, 三國雅彦, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会: NIRS による精神疾患補助診断と先進医療. 第 28 回日本医学会総会 2011 東京, 東京, 2011.4.9.
- 【一般演題】
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 武井雄一, 須田真史, 青山義之, 山口美穂, 桜井敬子, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦: 統合失調症における下前頭回と側頭葉の機能異常 - 自然な会話時の NIRS による検討. 第 7 回日本統合失調症学会, 名古屋, 2012.3.16.
- [43] 滝沢龍, 福田正人, 川崎真護, 笠井清登, 三村將, 中込和幸, 朴盛弘, 野田隆政, 丹羽真一, 岡崎祐士: うつ症状を呈する統合失調症・気分障害の鑑別診断補助の試み - 光トポグラフィーを用いた臨床検査の実用化の検討. 第 7 回日本統合失調症学会, 名古屋, 2012.3.16.
- [44] 武井雄一, 須田真史, 青山義之, 成田

耕介、桜井敬子、福田正人、三國雅彦：  
会話の最中の脳活動 - 気分障害について  
の NIRS による検討．第 13 回日本ヒ  
ト脳機能マッピング学会，京都，  
2011.9.1.

### 3. その他

#### (1) 先進医療の承認と保険収載

本研究により得られた成果を進展させ  
て先進医療に申請し、2009 年 4 月より「光  
トポグラフィー検査を用いたうつ状態の  
鑑別診断補助」が承認となった。

さらにこの先進医療は、2014 年 4 月に  
「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」  
として保険収載となった。

いずれも、精神医療分野では初めての  
承認であり、また NIRS の診療としての承  
認として世界で初めてのものである。

#### (2) 国際学会でのシンポジウム組織

2009 年 6 月にパリで開催された第 9 回  
世界生物学的精神医学会 9th World  
Congress of Biological Psychiatry において、  
NIRS の精神疾患への臨床応用について  
のシンポジウム S-05 「精神医学における  
近赤外線スペクトロスコピの現状と展  
望 Near-infrared Spectroscopy in Psychiatry:  
Current Status and Future Prospect」を組織  
し座長と発表を務めた。

また、2010 年 11 月に神戸で開催された  
第 29 回世界臨床神経生理学学会 29th  
International Congress of Clinical  
Neurophysiology において NIRS の精神疾  
患への臨床応用についてのシンポジウム  
S25 「近赤外線スペクトロスコピの臨床  
精神医学へ応用 NIRS Application in

Clinical Psychiatry」を組織し座長と発表を  
務めた。

#### (3) Nature 誌での紹介

本研究に関連した記事および解説が  
Nature 誌(2011 年 1 月 13 日号)の Feature  
News 欄(Nature 469, 148-149; 2011 に 2 頁)  
と Editorial 欄(Nature 469, 132; 2011 に半  
頁)で紹介された。

#### (4) Nature 誌の記事についての補足解説

上記の Nature 誌の記事と解説は、必ず  
しも正しい理解にもとづくものでなかつ  
たため、その解説を Nature 誌のオンライ  
ン版にコメントとして投稿するとともに、  
冊子『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』の 113 頁に発表した。

Nature 誌オンライン版の投稿コメント

***NIRS under validation:  
Advanced Medical Technology Programme  
in Japan***

As the interviewee for the feature news about  
near-infrared spectroscopy (NIRS) application  
in psychiatry (Nature 469, 148-149; 2011), I  
provide additional information on the Japan's  
Advanced Medical Technology (AMT)  
Programme for precise understanding of its  
editorial (Nature 469, 132; 2011).

AMT is regarded as an intermediate stage  
between medical research and clinical  
application stages. Ministry of Health, Labour



and Welfare defines AMT as the technology that needs evaluation for clinical usefulness, i.e., ‘whether the technique is ready for the clinics’. NIRS has been exclusively approved as an aid for differential diagnosis of depressive state presumed to result from mood disorders and schizophrenia. At the end of 2010, only 9 hospitals, chiefly university hospitals, met the AMT requirements stipulated by the Ministry. Patients should give their written informed consents after gaining a complete understanding of the AMT, and their costs are not covered under health insurance. Hence, the AMT represents the technologies that are under validation.

All these characteristics are quite similar to those of clinical trials of new drugs (Phase II/III). After validation, only those yielding successful results in many patients will be introduced in clinical practice and be covered by health insurance. In the sentence ‘Japan’s advanced medical technologies programme is blurring the line between protocols that have been properly validated and those that have not’ (editorial), ‘is blurring’ should be revised as ‘situated on’.

We are now submitting a manuscript of a multisite validation study with data of more than 500 patients and 1000 controls, and have also started its replication study by using data obtained from the AMT Programme. Although NIRS have several limitations compared with other functional neuroimaging techniques such as fMRI, NIRS application is useful in the field of psychiatry owing to its strength of monitoring brain function in rather natural settings (real-world neuroimaging).

『NIRS 波形の臨床判読』での解説

## 先進医療についての Nature 誌の記事への 補足解説

Nature 誌 (第 469 巻・2011 年 1 月 13 日号) に、日本の先進医療「光トポグラフィを用いたうつ症状の鑑別診断補助」についての紹介記事 (Feature News 欄, Nature 469, 148-149; 2011) と解説記事 (Editorial 欄, Nature 469, 132; 2011) が掲載されました。私どもの取組みと関連が深い内容ですので、説明を補足させていただきます。

Nature 誌の記事は、「こころの健康に問題をもつ人々により良いケアを提供しようとするのは貴い志であり to offer better care to people with mental-health problems is a noble motive」、「この試みは利益追求ではない真摯なものと思われ their attempts to use it seem sincere, and not motivated by profit」、「先進医療の規則に適切に従って有効と考える検査を誠実に実施している they are following Japan’s advanced medical technology protocol properly and offering, in good faith, a diagnostic test that they believe works」として、その目的・態度・実施法について一定の評価をしています。そのうえで、「さまざまな施設における再現性の確認が行なわれておらず The tests have not been reproduced in various clinical settings as one might hope」、「こころの健康への応用についてのコンセンサスも得られていない There is ... much less clear consensus on how to apply them to mental health」という問題点を指摘して、「願望とともに科学が必要である needs to have science alongside desire at its heart」と結んでいます。

こうした評価と問題点の指摘は、先進医療の制度や私たちの考えと一致するものです。先進医療は、「保険給付の対象とすべき

ものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」(健康保険法等の一部を改正する法律・平成 18 年法律第 83 号)と定義されており、「将来的な保険導入のための評価を行う」(厚生労働省ホームページ)ための制度です。「有効性・安全性・技術的成熟度・社会的妥当性・現時点での普及性・効率性・将来の保険収載の必要性」の観点から先進医療専門家会議が適格性を審査し承認するもので、適応となる対象と実施のための医療機関の要件が厚生労働省により定められています。その要件を満たしていることについて地方厚生局の承認を得た施設のみが実施できます(2010 年末で大学病院を中心とする 9 施設)。こうした制度やその背景にある考え方は、Nature 誌が指摘している内容と一致しているものと考えられます。

先進医療を実施するにあたっては、こうした内容を文書により説明し、署名により同意を得ることが厚生労働省により義務づけられています。したがって、実際に光トポグラフィー検査を受けられた方は、こうした先進医療の趣旨と限界をご理解いただいたうえで希望されていますし、また私たちも誤解が生じることがないようできるだけ丁寧な説明を心がけています。ただ、医療制度は国ごとに大きく異なり、しかも先進医療は日本の医療制度のなかでも特別な位置づけですので、海外の読者にはこうした状況の理解が難しかった可能性があります。

Nature 誌から指摘のあった再現性の問題点については、すでに 500 名以上の精神疾患患者を対象とした多施設研究を実施し、その結果を論文として投稿しています (Feature News 欄の記事のなかで紹介)。また、先進医療で得られたデータについても、

その評価のための検討を始めています。それらの結果が公表できるようになりますと、求められている「科学 science」をお示しできることになるとと思います。

「明快な生物学的指標がないために主観的な診察結果にもとづいて診断を行なわなければならない in the absence of clear-cut biological markers for such disorders, doctors depend on subjective examination」精神疾患にとって、光トポグラフィー検査の原理である NIRS は、「妥当性の検証が行なわれれば、簡便で、短時間で実施可能で、他の診断技術と組み合わせることで強力となりうるツール easy, quick and, perhaps combined with other diagnostic techniques, could be a powerful tool, if the right validation studies are done」であると位置づけられています。精神疾患への NIRS の臨床応用を進展させることで、その診断と治療と予防に有用な臨床のツールが確立され、精神疾患をもつ人々の苦痛の軽減と、生活の回復と、希望と幸せの増進に資することが期待されます。

NIRS を用いた精神疾患についての研究は、世界の 2/3 が日本で行なわれており(英文原著論文数)、日本から世界に情報を発信することができる分野です。日本における小さな動きを Nature 誌が 2 頁半を割いて紹介したのは、精神疾患についてのこうした取組みの必要性を理解していただいたことではないかと想像しています。私たちは日本の医療関係者として、NIRS の精神疾患への臨床応用を進展させ、世界の精神医療に貢献し、精神疾患をもつ人々ために少しでもお役に立ちたいと希望しています。そのための努力を、今後も続けていきたいと考えております。

(5) マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメディア報道があった。

- [1] NHK 総合放送：番組・NHK スペシャル「ここまで来た！ うつ病治療」（2012年2月12日）
- [2] 信濃毎日新聞：「問診主体の診断を補助 - 前頭葉の血流量を調べる検査」（シリーズ：現代を映すこころの病 第2章「従来型」うつ病の今 ），2012.6.8.
- [3] 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.
- [4] 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 .
- [5] 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 .
- [6] 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 .
- [7] 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.

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）。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「疾患判定支援システム（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田中尚樹，三國雅彦，福田正人，第 4518281 号，2010.5.28.）が、中国（第 ZL200680020678.9 号，2012.10.31.）およびアメリカ（第 US8386192B 号，2013.2.26.）で成立した。

また、特許「生体光計測装置」（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田

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)を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに NC > FES 患者、NC > CS 患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群 < non-converters 群の有意差を認めた。さらに、converters 群の RON 振幅 non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。次に dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いて行い、FES と NC 間で比較した。結果として、dMMN の振幅および側頭葉の LORETA 電流密度について、NC > FES 患者の有意差を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

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。また、low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法

を用いた dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を行い、FES と NC 間で比較を行った。

## 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。また、LORETA 法を用いた発生源電流密度の脳画像化は、既報(Pascual-Marqui et al. 1999)に準じて行った。

## 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

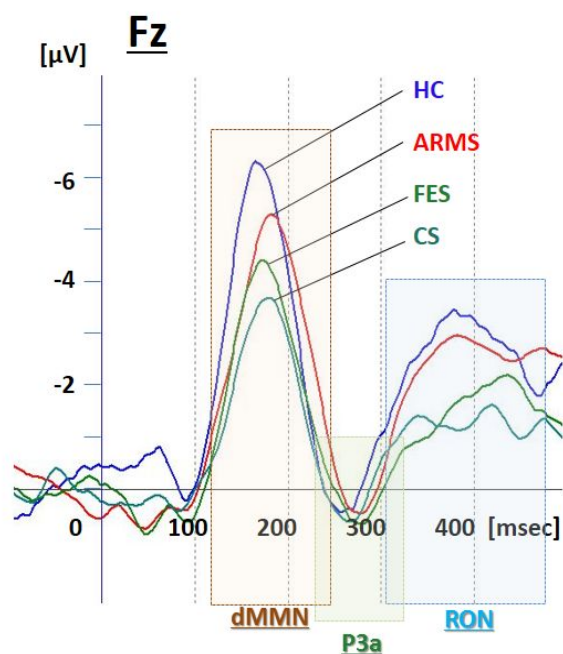
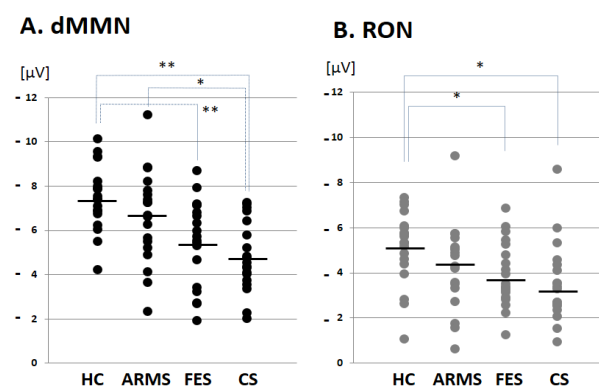


図 2



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-convertets, 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

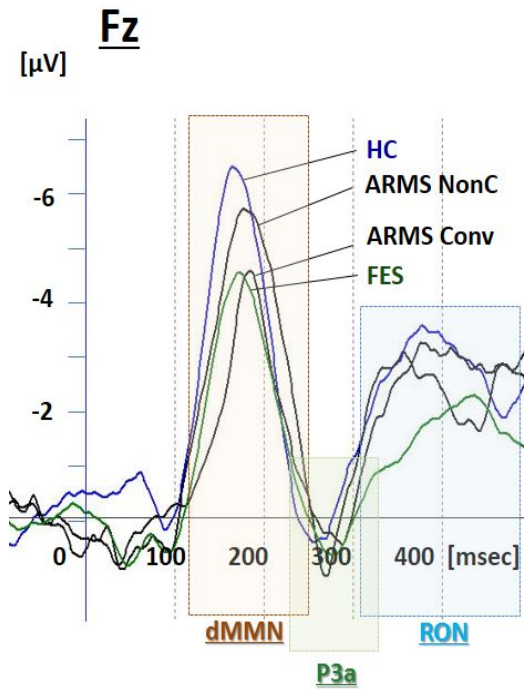
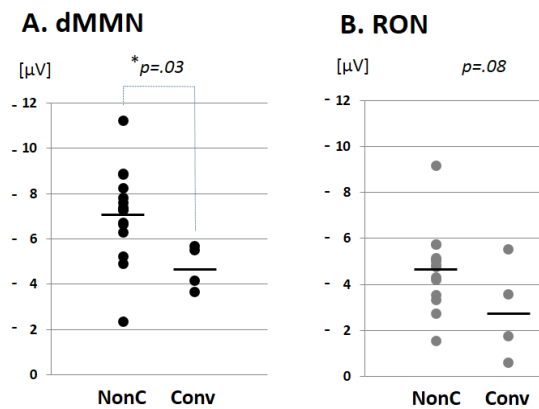
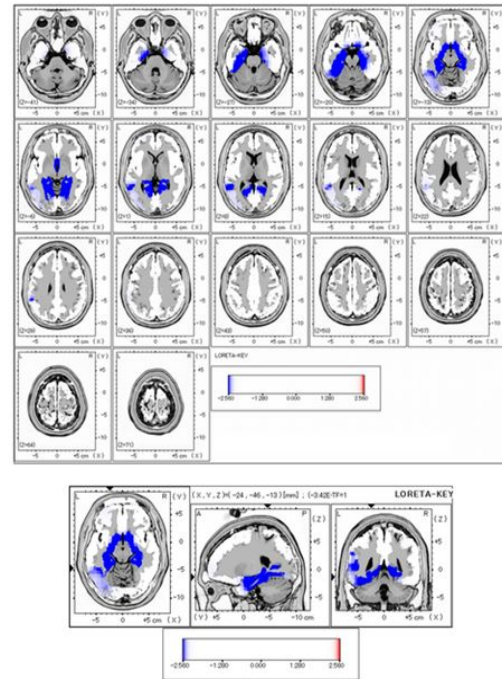


図 4



3) dMMN 電流密度は、側頭葉内側部（海馬傍回、海馬など）や前頭葉（前部帯状回など）において、ES 群 < 健常群の有意差を示した(図 5)。

図 5



#### 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。

また、統合失調症の初期における dMMN 電流密度の三次元分布の変化が、本研究により初めて示された。特に、同疾患の病態生理と関連する側頭・前頭部の脳部位において、dMMN 電流密度の低下を認めた。

#### 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た。

#### F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【雑誌】

- 1) Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.
- 2) Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.
- 3) Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. : LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.
- 4) Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T., Yamaguchi N.: Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012
- 5) Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT<sub>1A</sub> agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- 6) Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* 46:622-9, 2012
- 7) Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *Journal of Psychopharmacology* 26:1283-1284, 2012
- 8) 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
- 9) Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin<sub>1A</sub> receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- 10) 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
- 11) Uehara T, Sumiyoshi T., Seo T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M.: T-817MA, but not haloperidol and risperidone, restores parvalbumin-positive  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons in the prefrontal cortex and hippocampus of rats transiently exposed to MK-801 at the neonatal period. *ISNR Psychiatry* 2012:947149, 2012
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- 15) 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
- 16) Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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)
- 21) 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
- 22) Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 【書籍】**
1. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response. In: Ritsner M. (Ed). *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders; Vol III*, Springer, New York, 2011, pp.135-148
2. Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp. 291-319
3. Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). *Schizophrenia in the 21<sup>st</sup> Century*. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
4. Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
5. Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T., Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T: The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
6. 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

13 . Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). *Encyclopedia of Psychopharmacology*, Second Edition. Springer, (in press)

## 2. 学会発表 (シンポジウム)

1. Sumiyoshi T, Uehara T: Brain energy metabolism and cognitive enhancement in psychosis. In Symposium “Modeling psychosis: Focus on cognitive endophenotypes” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 10<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2011), 2011, 6, 1 (May 29- June 2), Prague (Invited lecture).

2. Sumiyoshi T, Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Tanaka K., Suzuki M.: Neurocognitive deficits in schizophrenia and pharmacotherapy: Role for event-related potentials. In Symposium “Assessing the impact of antipsychotics on cognition in schizophrenia by electrophysiological methods” (*Organized and chaired by Mucci A.; co-chaired by Sumiyoshi T.*) 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011, 9, 20, Buenos Aires

3. 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.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

4. 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.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

5. 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”; 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

6. 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.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

7. Sumiyoshi T.: How can pharmacological treatment improve cognition in major psychoses. In Symposium Crossing borders in cognitive assessment of bipolar disorder”; 16<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2014, 3, 19 (March 18- 21), Seoul, (Invited lecture).

8. 住吉太幹、住吉チカ、西山志満子、佐藤 拓、宮澤志保、水上祐子、鈴木道雄、中込和幸、曾良一郎、兼田康宏、Subotnik K.L.、Nuechterlein K.H. : MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (日本語版) と機能レベルの評価: 社会的転帰と co-primary measures を中心に. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害とそのリハビリテーション」. 第6回日本統合失調症学会、札幌市、2011.7.18

9. 住吉太幹、兼田康宏、曾良一郎 : 臨床研究で認知機能検査を取り扱うコツ. シンポジウム「若手教育シンポ: 臨床

- 医学研究を遂行するコツ」. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011.10.27
10. 住吉太幹：認知機能とゲノム. 第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京大学、2011.10.27
11. 兼田康宏、住吉太幹：認知機能は統合失調症の発症を予測できるか. シンポジウム「統合失調症の早期診断と関連病態」. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋市、2012.3.17
12. 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、古市厚志、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について. シンポジウム「早期介入の実際と工夫」. 第 108 回日本精神神経学会、札幌市、2012.5.28
13. 住吉太幹：認知機能・社会機能による精神疾患診断は可能か？ シンポジウム「バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて」. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
14. 上原 隆、住吉太幹、服部浩史、松岡理、伊藤博子、岩上 登、鈴木道雄、倉知正佳：GABA ニューロンをターゲットとした薬物療法の開発. シンポジウム「統合失調症における GABA 機能障害」. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
15. 住吉太幹：ARMS の概念と薬物療法を取り巻く問題. ワークショップ「ARMS の薬物療法の是非」. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、宇都宮、2012.10.18
16. 樋口悠子、住吉太幹、宮西知広、川崎康弘、鈴木道雄：統合失調症および前駆期における事象関連電位. シンポジウム「精神疾患の予防と脳画像研究」. 第 16 回日本精神保健・予防学会、東京、2012.12.16
17. 住吉太幹：統合失調症における記憶の組織化の異常. 「認知・社会機能セッション」. 第 3 回脳表現型の分子メカニズム研究会、名古屋、2012.12.22
18. 住吉太幹、中込和幸：社会機能の評価臨床研究・開発への応用 . シンポジウム「統合失調症の臨床研究における評価スケールについて」. 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年会、宜野湾市、2013.10.24
3. その他
- 【書籍編集】
- 1) Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- 2) Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012
- 3) Boutros N., Sumiyoshi T. et al (Eds). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences. Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕精神疾患の臨床病期に有用な 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、その方法は未確立である。本研究は、臨床応用可能性の高いと考えられる NIRS を臨床症状との関連を病初期から縦断的に検討し、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的としている。同時に、その精度を高めるため同時期に縦断的に測定した MRI・ERP/MEG・神経心理検査(BACS)・遺伝子・生化学マーカーの各臨床検査指標との関連研究も行っている。双生児研究の手法を用いた NIRS の研究では、前頭葉における NIRS 信号の一部が遺伝的影響を受けていることを報告した。また、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断された患者群、統合失調症の発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の NIRS 測定を行い、患者の転帰をフォローしたところ、全体としては重症度や機能レベルの改善が認められた一方で、前者の一部では双極性障害への診断移行が見られ、後者の一部では初発精神病エピソードの発症が見られた。後に双極性障害への診断変更が必要となった者とそうでない者、統合失調症を発症した者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較したところ、予備的な検討ながら、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性が示唆された。

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分光鏡 (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、臨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ー検査を応用する会」の検査プロトコールに従った。

最初の測定時点から、3 カ月・6 カ月・9 か月・12 か月・18 か月・24 カ月・36 か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。

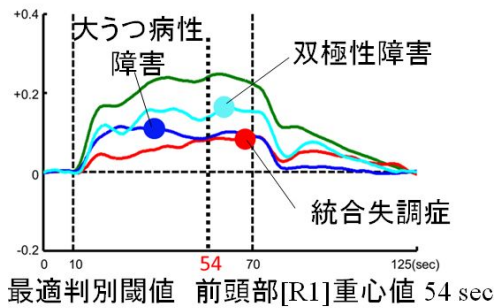
縦断研究については、診断または状態像ごとに、(1) まず Baseline 時に臨床検査データが、その後の発症、診断変更の可能性、症状の変化、生理的指標との関連について検討し、(2) 次に Baseline 時からの各縦断計測時期の臨床検査データが、臨床症状・社会的機能変化との関連を検討した。

## C. 研究結果

### 1. うつ状態の鑑別診断補助

NIRS を用いて前頭・側頭葉を中心とした脳機能計測を行い、精神疾患患者は脳機能不全を示唆する所見を示し、さらに単極性うつ病、双極性障害、統合失調症それぞれに特徴的な脳機能障害を示唆する NIRS データを見出し、約 7~8 割の精度で大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症を弁別するアルゴリズムを確立した。

### ①判別アルゴリズム作成(1施設)



その後、1000名を超える大規模な多施設共同研究においても再現された(Takizawa et al. 2014)。

②作成された判別閾値(R1重心値54sec)の他6施設での検証

	DSM-MDD	DSM-BP/SZ
NIRS-MDD (< 54 sec)	41	11
NIRS non-MDD (≥ 54 sec)	14	65
DSM-NIRS 一致率	74.6% (41/55)	85.5% (65/76) (BP: 76.9%, SZ: 90.0%)

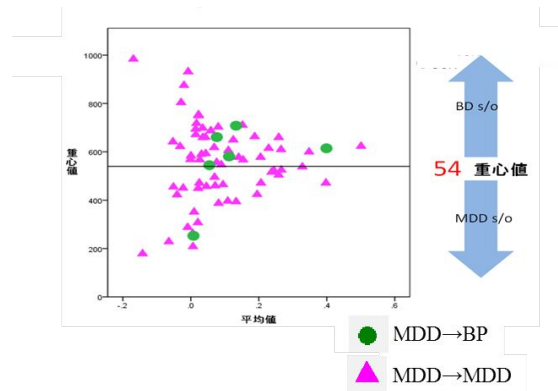
これらの研究過程から、先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として2009年4月より承認となった(平成21年厚生労働省告示第223号)。この承認は精神科領域として初めての先進医療である。NIRSを応用した精神科臨床の臨床検査は世界でも初めてであり、この取り組みは一般国民の関心も高く、NHK テレビや新聞等のマスメディアでも多く取り上げられた。さらに、2014年4月より、うつ状態の鑑別診断補助として、NIRS測定が保険適用となった。

### 2. 気分障害圏における検討

東京大学医学部附属病院精神神経科では、検査入院において先進医療としてNIRSを施行する体制も整えており、2009年9月-2014年3月末までに、うつ症状を呈した患者約600症例のBaseline測定を実施した。気分障害圏(F3)の先進医療開始後の横断

的データでは、DSMに即した診断とNIRS信号パターンとの一致率は、被検者全体では約5割(大うつ病性障害(MDD))と6割(双極性障害(BP))となり、先行研究の約7-8割という結果に比べて低下した。ただし、今回のデータで、うつ症状を呈しメランコリー型の気分障害患者に絞ると約7割(MDD:65.0%, BP:69.4%)の一致率と同等の結果になった。

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信号の積分値が前頭～側頭部の広範囲で大きく、NIRS重心値が右背外側前頭前野で遅れる、双極性障害の波形パターンを示していた。



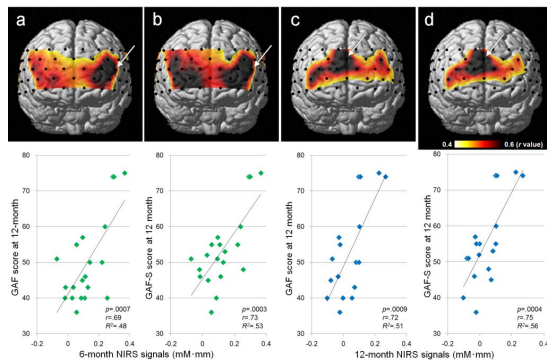
### 3. 統合失調症圏における検討

統合失調症圏(F2)では、NIRSの横断的な検討において、UHR群ですでに健常者に比して有意に賦活反応性が低下している部位や、初発統合失調症や慢性統合失調症へと病期が進んでいくに従って低下していく部位を見出した。また、前頭葉背外側における減衰が低い発症年齢と関連することを明らかにした。

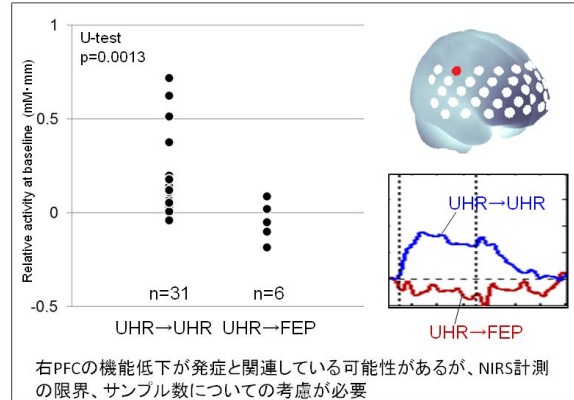
2009年9月-2014年3月末までに、統合失調症初発(FEP: First-Episode

Psychosis) 群、UHR 群合わせて約 100 名の Baseline の NIRS を測定し、3 カ月毎の短期的な転帰について、フォローアップ計測で縦断的検討を行った。

FEP の NIRS の縦断的な検討においては、(1)最初の NIRS 信号が 3 カ月後の GAF( 全般的機能評価 ) 改善度を予測する可能性が示唆され、(2)約 12 カ月後に NIRS 信号が統合失調症の典型信号変化として指摘されてきたパターンに近づき、Takizawa et al (2008) と同様に前頭部における GAF との有意な相関を認めた。



UHR 及び FEP の転帰を検討した結果、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 名 )、12 ヶ月後では 8.0% ( 2/24 名 )、24 ヶ月後では 35.3% ( 6/17 名 ) 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。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。



MRI では、2010 年に自閉症スペクトラム障害 ( ASD ) 当事者や慢性期の統合失調症で体積が減少していると報告した下前頭回について、さらに 20 名の UHR 群と 20 名の初発統合失調症群、およびそれぞれの健常対照 20 名ずつの合計 80 名で検討し、関係妄想などの対人的な推論や意味付けの障害に関与すると考えられる下前頭回の灰白質体積減少が、病初期や更には UHR の時点から存在し、しかも慢性期とは異なり下前頭回の三角部に限局していることを示した。また、これらの対象の一部に施行した語意判別の課題施行中にも、さらには他者の感情の理解を要する課題を施行中にも functional-MRI での脳活動の低下を UHR 群と統合失調症群の両方で認めた。

ERP では、2008 年から UHR 群と初発統合失調症 ( FES ) 群、健常群を対象にミスマッチ陰性電位 ( MMN ) の測定を開始した。2011 年の段階では、Duration MMN において UHR 群が健常群よりも振幅が有意に小さかった。Frequency MMN 振幅は 3 群間で有意差を認めなかった。

神経心理検査 ( BACS ) では、病期横断的に行った検討では、言語性記憶、運動速度、注意と情報処理速度で病期の進行に伴う認知機能の低下を認めた。特にこれらのドメインで精神病発症リスク ( UHR ) 群 ( 1b



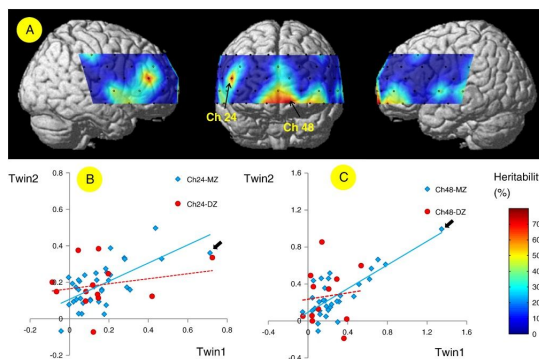
期)で既に健常者と比較して低下が認められたことは、精神病発症リスクの初期のスクリーニングに有用である可能性を示唆する。

また縦断検討例に対して行った解析では、UHR 群、FEP 群の 0 ヶ月と 6 ヶ月で、診断の主効果のみを認め検査時期の交互作用を認めなかったものの、追跡期間中に UHR 群から FEP 群へ移行した症例で、認知機能の低下を認めた。また追跡開始時の注意機能や実行機能がその後の機能改善と関連を示した。この結果は、BACS で評価される認知機能が発症や予後予測因子となる可能性を示唆する。

MEG では、MEG では健常者 37 名と慢性期統合失調症 37 名を対象とし、統合失調症群で左右両側性の duration MMN の振幅減衰を認めたが、frequency MMN では認めなかった。D 型セリンの群間比較を行い、慢性期統合失調症で有意な低下を認めたが、MMN と D 型セリンの間の有意な相関は見いだせなかった。

#### 4. 健常双生児における遺伝性の検討

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。



#### D. 考察

気分障害圏においては、NIRS 信号パターンが MDD と BP との鑑別診断補助に一定の有用性があることが再現された。先行研究よりも一致率が下がった理由として、先進医療の開始によって、対象となった患者群の質の変化に伴う異種性の問題が一つ考えられる。MDD との DSM 診断を受けながら、NIRS 信号としては一致しなかった群の臨床評価の特徴も今後検討していく必要がある。

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。

統合失調症圏において、横断的な検討ではあるが、病期の進行とともに NIRS 信号の低下が進行しており、重症度の客観的指標として利用できる可能性が示唆された。また、縦断的な検討で、病初期の NIRS 信号が 3 ヶ月後の予後を予測する可能性が示唆された。

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。

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。また 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、単独または MRI、ERP、MEG や神経心理学的検査と組み合わせることで、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

気分障害圏、統合失調症圏の転帰調査により、NIRS 信号がその後の社会機能、発症、診断変更を予測できる可能性が明らかになった。NIRS 信号の一部には遺伝性があることがわかり、臨床的に症状を呈する以前から精神疾患発症リスクを反映するエンドフェノタイプの候補となりうる。

UHR 群の中で統合失調症の発症リスクがより高い者の選別や、大うつ病性障害と双極性障害の鑑別が実現すれば、早期の適切な介入や治療につながる。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、36 か月転帰、54 か月転帰など、より長期にわたり、より多くの症例で臨床転帰の追跡していく必要がある。

#### F. 健康危険情報:

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

【英文雑誌】 [19 件]

- [1] Suga M, Uetsuki M, Takizawa R, Araki T, Kasai T. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(7):672-675.
- [2] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental Changes of Prefrontal Activation in Humans: A Near-Infrared Spectroscopy Study of Preschool Children and Adults. *PLoS ONE.* 2011,6(10): e25944.
- [3] Arai M, Koike S, Osima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(6):606-607.
- [4] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 2011, 132(1):54-61.



- [5] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2011, 122(8):1533-40.
- [6] Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res*. 2011, 1370:194-203.
- [7] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res*. 2013, 143(1):116-124.
- [8] 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]
- [9] 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]
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in

- patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2014 Jan 15; 85 Pt 1:518-26.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*. 2013 Nov; 150(2-3):459-67.
- [18] 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.
- [19] 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】 [16 件]  
 分担研究者が共著に入っている論文 (14 件)  
 + 分担研究者は入っていないが、与えられた研究課題に関連する論文 (2 件)

- [20] 滝沢龍、笠井清登、福田正人 . ヒト前頭前野の発達と進化 . 日本生物学的精神医学会誌 . 2012. 23(1): 41-46.
- [21] 糸川昌成、新井誠、小池進介、滝沢龍、市川智恵、宮下光弘、吉川武男、宮田敏男、笠井清登、岡崎祐士 . 脳科学研究から見えてきた統合失調症の病態および治療と予防の展開 . 精神医学. 2011. 53(12): 1195-1200.
- [22] 里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登 . うつ状態と光トポグラフィー (NIRS) . 治療 . 2011. 93(12):2437-2442.
- [23] 里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登 . 気分障害の診断・治療と近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) - 東大病院「こころの検査プログラム」の紹介 <特集: 内科医のためのうつ病診療> Medical Practice. 2011. 28(10): 1822-1826.
- [24] 榊原英輔、西村幸香、滝沢龍、荒木剛、八幡憲明、笠井清登 . 精神疾患の脳機能を測る BRAIN MEDICAL. 2011. 23(3): 43-50.
- [25] 滝沢龍、笠井清登、福田正人 . 気分障害の脳画像研究と先進医療NIRSの紹介 - 光トポグラフィー検査「うつ症状の鑑別診断補助」. 精神医学. 2011. 53: 383-392.
- [26] 滝沢龍、西村幸香、小池進介、笠井清登、福田正人 . 統合失調症の NIRS 研究と臨床応用 . 精神科. 2010. 16(5): 448-456.
- [27] 滝沢龍、笠井清登、福田正人 . 自分自身を変えるところと脳 - 人間の精神機能と自己制御性 - . こころの科学 150号 . 特別企画「こころと脳の科学」100-106、2010 .
- [28] 永井達哉、多田真理子、荒木剛 . 可塑性と臨床 - 統合失調症 . Clinical Neuroscience. 2011. 29: 825-827.
- [29] 小池進介・滝沢龍・西村幸香・高野洋輔・岩白訓周・里村嘉弘・管心・荒木剛・笠井清登 . 発症リスクの高い状態患者における不適正な血液動態学的反応 (Inappropriate hemodynamic response in the individuals with at-risk mental state). 日本生物学的精神医学会誌. 2012. 23(1): 61-69.
- [30] 西村幸香 . 精神科領域における NIRS の臨床応用 . 認知神経科学. 2012. 14(3):183-189.
- [31] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登 . うつ病の診断補助ツールとしての NIRS . 特集:『うつ病を「客観的に」診断するとは? - どこからが病気か - 』 精神科. 2013. 22(3): 250-258.
- [32] 西村幸香 . 20. 脳画像診断 / 近赤外線スペクトロスコピー(脳画像検査の実用化) . 特集: 精神保健・医療・福祉の今がわかるキーワード 126. 精神科臨床サービス. 2013. 13(2): 186-187.

- [33] 大溪俊幸・西村幸香・樋口智江・安井巨子・内山智恵・高橋克昌・高柳陽一郎・中北真由美・岡田直大・湯本洋介・杉田伶奈・福田正人. 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 (印刷中)
- [34] 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. 2013. 23(4): 397-404.
- [35] 小池進介. 統合失調症. 特集I. NIRSの臨床応用. 精神科. 2013. 23(4): 414-420.
- [書籍]
- [36] 小池進介, 滝沢龍. 光トポグラフィー (NIRS) 検査の臨床応用. In: 松下正明 (総編集) 精神医学キーワード事典, 中山書店, 東京, P546-548, 2011.
- [37] 滝沢龍, 笠井清登. 精神科医を志す君へのメッセージ. In: 精神科研修医ノート. 診断と治療社, 東京, p2-4, 2011.
- [38] 滝沢龍, 笠井清登. 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査 (NIRS) - 先進医療『うつ症状の鑑別診断補助』 - In: 加藤進昌・神庭重信・笠井清登 (編) TEXT 精神医学 (第4版) 南山堂, 東京, 2012.
- [39] 福田正人 監修『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』, 中山書店 2011.
- [40] 福田正人, 滝沢龍 (2011) 気分障害の診断, 治療に近赤外線スペクトロスコピーは有力か? 上島国利 他編 『EMB 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社, 東京, pp.114-121.
- [41] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人. I. 人間の前頭葉の構造と機能 - 臨床を理解するための基礎知識. 7. 前頭極FPの構造と機能. In: 専門医のための精神科臨床リュミエール(福田正人・鹿島晴雄 (編): 第21巻 前頭葉でわかる精神疾患の臨床), 中山書店, 東京, p77-90, 2010.
- [42] 永井達哉, 井上秀之, 笠井清登. 統合失調症の各病期における精神生理学的データ ~MMN と MRS~. In: 精神疾患と認知機能, 新興医学出版社, 東京, p11-22, 2011.
- [43] 永井達哉, 多田真理子, 切原賢治, 荒木剛, 笠井清登. ミスマッチネガティビティの施行法と精神疾患診断. In: 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法, 新興医学出版社, 東京, p64-69, 2011.
- [44] 武井雄一, 管心, 栗田澄江, 笠井清登, 福田正人, 三國雅彦, 脳磁図(MEG)の精神疾患診断への応用. In: 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法, 新興医学出版社, 東京, 2012

[45] 西村幸香. 第5章 脳機能画像 (NIRS). 1) 原理・検査法・得られるデータ. 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ. 中山書店 (印刷中)

[46] 西村幸香. 第9章 保険診療と先進医療のルール. 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ. 中山書店 (印刷中)

## 2. 学会発表 【国際学会】

[1] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Fronto-temporal hemodynamic response as an aid to guide differential diagnosis in psychiatry: a multi-center fNIRS study. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 1 June 2011.

[2] Iwashiro N, Yamasue H, Suga M, Takano Y, Inoue H, Yahata N, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K. Gray matter volume changes of subregions in inferior frontal gyrus around the onset of psychosis. 10<sup>th</sup> WFSBP Congress, Prague, Czech Republic, May, 30, 2011.

[3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T,

Niwa S, Okazaki Y, on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Fronto-temporal hemodynamic response as an aid to guide differential diagnosis: a multi-site fNIRS study. Society of Biological Psychiatry, 66th Annual Scientific Convention & Program, San Francisco, USA, May 13, 2011.

[4] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M. Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatric disorders (Symposium 12 : Physiological abnormalities in psychiatric disease). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.

[5] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M. NIRS application to psychiatric diagnosis and clinical evaluation (Symposium 52 : NIRS application in clinical psychiatry). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.

[6] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Nisimura Y, Kawakubo Y, Koike S, Kasai K. Prefrontal Subregional Hemodynamic Response and the correlation with Symptoms and Functioning in Major Depression: A Multi-Channel NIRS Study. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 21, 2010.

- [7] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between Severer Dorsolateral Prefrontal Dysfunction During Random Number Generation and Earlier Onset in Schizophrenia. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 22, 2010.
- [8] Takizawa R, Koike S, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Fukuda M, Kasai K. Longer Duuration of Untreated Psychosis is Associated with Severer Dorsolateral Prefrontal Hemodynamic Abnormalities in Schizophrenia; A Functional NIRS study. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 22, 2010.
- [9] Takahashi A, Kawakubo Y, Nishimura Y, Kuwabara H, Takizawa R, Kasai K. Predicting the effect of Methylphenidate Hydrochloride in Children with ADHD Using Multi-Channel NIRS. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 20, 2010. T. Nagai, M. Tada, K. Kenji, S. Koike, Y. Takano, T. Araki, R. Hashimoto, N. Yahata, K. Kasai. Mismatch negativity in at-risk mental state patients and first-episode schizophrenia patients. 2<sup>nd</sup> Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology. Seoul, Korea, September 23, 2011
- [10] Koike S, Satomura Y, Nishimura Y, Takano Y, Iwashiro N, Suga M, Takizawa R, Araki T, Kasai K. Longitudinal hemodynamic changes and prediction of functional outcome in at-risk mental state and first-episode psychosis. Third Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4/2012
- [11] Kinoshita A, Takizawa R, Nishimura Y, Tochigi M, Sasaki T, Kasai K. Effect of Bdnf Gene Polymorphism on cerebral blood flow in cognitive task; A NIRS study. SOBP2012 (Society of Biological Psychiatry 2012 Annual Meeting), Philadelphia, USA, 5/2012
- [12] Satomura Y, Takizawa R, Nishimura Y, Koike S, Sakakibara E, Kinoshita A, Kasai K. The association between subjective quality of life and prefrontal hemodynamic response: A multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. The 8th International Conference on Early Psychosis, San Francisco, 10/2012
- [13] Koike S, Kawasaki S, Satomura Y, Nishimura Y, Takano Y, Iwashiro N, Suga M, Takizawa R, Araki T, Kasai K. Activations in the prefrontal cortex predict functional outcome in ultra-high risk and first-episode psychosis. The 8th International Conference on Early Psychosis, San Francisco, 10/2012
- [14] 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)
- [15] 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. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, poster session, 25 June, 2013. (poster)
- [16] 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. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, 27 June, 2013. (poster)
- [17] 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)
- [18] 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)
- [19] 山末英典、統合失調症および臨床的ハイリスク群に置ける下前頭回の脳機能・形態異常：言語的情報処理および対人情報処理の障害の脳基盤、シンポジウム統合失調症失調と発達障害の画像研究、第 7 回日本統合失調症学会、名古屋、2012 年 3 月 17 日
- [20] 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登：統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後の検討、第 11 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11 月、2011
- [21] 滝沢龍、笠井清登、福田正人、心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会 . 講演 9 光トポグラフィ . 平成 23 年度国公立大学病院医療技術関連職員研修 . 2011 年 11 月 1 日 東京 .
- [22] 山末英典、滝沢龍 . 画像診断の基本と注意点 . 研究コース・シンポジウム「精神科医としての基礎技能 - 落とし穴をさけるために」第 107 回日本精神神経学会学術総会 . 2011 年 10 月 26 日 . 東京 .
- [23] 滝沢龍、笠井清登、福田正人、心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会 . 精神疾患の臨床検査としての近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) の実用化 . - 先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」. 第 29 回日本心身症研

- 研究会 . 2011 年 9 月 14 日 . 東京 .
- [24] 滝沢龍、笠井清登、福田正人 . 光トポグラフィーの精神医学研究 - NIRS の臨床応用 - . 琉球大学医学部精神病態医学講座・大学院セミナー . 2011 年 9 月 2 日 . 沖縄 .
- [25] 滝沢龍、笠井清登、福田正人 . ヒト前頭前野の発達と進化 . シンポジウム : 進化論と生物学的精神医学の融合 第 33 回日本生物学的精神医学会 . 2011 年 5 月 22 日 . 東京 .
- [26] 小池進介、滝沢龍、西村幸香、木納賢、笠井清登、福田正人 . 光トポグラフィーの精神科臨床における展開 : 先進医療「うつ症状の鑑別診断」. 第 31 回日本レーザー医学会総会 . 名古屋、2010 年 11 月 14 日 .
- [27] 滝沢龍 NIRS スタディグループ「脳画像から見た精神薬理 - マクロとミクロの接点」第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会 . 仙台、2010 年 9 月 16 日
- [28] 滝沢龍、福田正人、心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 . 精神疾患の臨床検査としての近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) の実用化 . - 先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」. 第 12 回日本ヒト脳機能マッピング学会 . ランチョンセミナー . 東京、2010 年 6 月 19 - 20 日 .
- [29] 小池進介、滝沢龍、里村嘉弘、西村幸香、高野洋輔、岩白訓周、管心、荒木剛、笠井清登 . 初回エピソード統合失調症における語流暢性課題を用いた近赤外線スペクトロスコピーによる血流変化の縦断的变化と社会機能の予測 . 第 7 回日本統合失調症学会、2012 年 3 月 16 日 . 名古屋
- [30] 滝沢龍、福田正人、川崎真護、笠井清登、三村将、中込和幸、朴盛弘、野田隆政、丹羽真一、岡崎祐士、こころの健康に光トポグラフィーを応用する会 . うつ症状を呈する統合失調症・気分障害の鑑別診断補助の試み 光トポグラフィーを用いた臨床検査の実用化の検討 第 7 回日本統合失調症学会、2012 年 3 月 17 日 . 名古屋
- [31] 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、多田真理子、夏堀龍暢、永井達哉、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登 : 統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後における予後予測因子の検討、名古屋、2012、第 7 回日本統合失調症学会
- [32] 榊原英輔、滝沢龍、西村幸香、木納賢、丸茂浩平、山崎修道ら . 双生児研究法による近赤外線スペクトロスコピーの前頭側頭部血流変化における遺伝的要因の検討 . 第 7 回日本統合失調症学会、2012 年 3 月 17 日 . 名古屋
- [33] 岩白訓周、管心、高野洋輔、井上秀之、夏堀龍暢、里村嘉弘、小池進介、八幡憲明、村上瑞穂、五ノ井渉、佐々木弘喜、高尾英正、阿部修、笠井清登 . 初発統合失調症群と精神病状態の高リスク群に共通して認められる下前頭回における三角部に限局した灰白質



- 体積減少とその陽性症状発現との関連、第7回日本統合失調症学会、2012年3月16日。名古屋
- [34] 里村嘉弘、滝沢龍、西村幸香、木下晃秀、木納賢、福田正人、笠井清登。NIRSを用いたうつ症状を呈する気分障害の鑑別診断補助についての追試検討 「こころの検査プログラム」から 不安障害学会、2012年2月4日。東京
- [35] 滝沢龍、里村嘉弘、西村幸香、小池進介、木納賢、笠井清登。健常者におけるNIRSを用いて計測した局所脳血流量変化と主観的QOL評価との関連 不安障害学会、2012年2月4日。東京
- [36] 榊原英輔、滝沢龍、西村幸香、木納賢、丸茂浩平、山崎修道ら。双生児研究法による新版STAI状態-特性不安検査と近赤外線スペクトロスコピーにおける遺伝的要因の検討 不安障害学会、2012年2月4日。東京
- [37] 江口聡、管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、山崎修道、下條千恵、荒木剛、笠井清登。精神病発症超危険群、初回エピソード精神病群に対する認知機能の縦断的検討、東京、2011、第15回日本精神保健・予防学会
- [38] 石井礼花、川久保友紀、滝沢龍、西村幸香、桑原斉、金生由紀子、笠井清登。未内服成人注意欠如多動性障害と自閉症障害の抑制課題中の前頭葉血流変化 第34回日本神経科学大会 2011年9月17日。横浜。
- [39] 西村幸香、滝沢龍、小池進介、栃木衛、佐々木司、吉川武男、笠井清登。統合失調症患者におけるEGR3遺伝子多型と認知課題施行中の脳血液量変化との関連 第34回日本神経科学大会。2011年9月17日。横浜。
- [40] 木下晃秀、滝沢龍、西村幸香、丸茂浩平、栃木衛、佐々木司、笠井清登。意味カテゴリー流暢性課題施行時の脳血流変化及びGRM遺伝子多型との関連：多チャンネルNIRS研究。第34回日本神経科学大会。2011年9月17日。横浜。
- [41] 川久保友紀、石井礼花、桑原斉、滝沢龍、西村幸香、濱田香澄、金生由紀子、笠井清登。成人期自閉症スペクトラム障害と注意欠如/多動性障害における前頭前野の血流変化。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [42] 石井礼花、川久保友紀、西村幸香、滝沢龍、桑原斉、金生由紀子、笠井清登。塩酸メチルフェニデート休薬したADHD患児群と未内服群における近赤外線スペクトロスコピー特徴量の差異。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [43] 里村嘉弘、滝沢龍、西村幸香、木納賢、福田正人、笠井清登。NIRSを用いたうつ症状を呈する大うつ病性障害と双極性障害の鑑別診断補助についての追試検討。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [44] 木下晃秀、滝沢龍、西村幸香、丸茂浩

- 平、栃木衛、佐々木司、笠井清登．意味カテゴリー流暢性課題施行時の脳血液変化及び GRM3 遺伝子多型との関連：多チャンネル NIRS 研究．第 33 回日本生物学的精神医学会．2011 年 5 月 22 日．東京．
- [45] 小池進介、滝沢龍、西村幸香、里村嘉弘、高野洋輔、木納賢、荒木剛、笠井清登．精神病発症危険群および初発エピソード精神病の近赤外線スペクトロスコーピ波形と症状・予後との経時的検討．第 33 回日本生物学的精神医学会．2011 年 5 月 22 日．東京．
- [46] 里村嘉弘、滝沢龍、木納賢、小池進介、西村幸香、笠井清登．統合失調症の局所脳血液量変化と主観的 QOL との関連 第 32 回日本生物学的精神医学会、北九州、2010 年 10 月 7-9 日．(ポスター)
- [47] 小池進介、滝沢龍、西村幸香、高野洋輔、高柳陽一郎、木納賢、荒木剛、笠井清登．精神病臨床病期の違いによる前頭前野 NIRS 波形の検討．第 32 回日本生物学的精神医学会、北九州、2010 年 10 月 7-9 日．(ポスター)
- [48] 新井誠、市川智恵、宮下光弘、西田淳志、新井麻友美、小幡菜々子、野原泉、岡崎祐士、大西哲生、豊田倫子、吉川武男、有波忠雄、氏家寛、久島周、尾崎紀夫、福本素由乙、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、渡邊琢夫、山本博、糸川昌成．カルボニルストレスを呈する統合失調症の代謝制御に関する研究．第 32 回日本生物学的精神医学会、北九州、2010 年 10 月 7-9 日．(ポスター)
- [49] 高橋礼花、川久保友紀、西村幸香、戸所綾子、桑原斉、滝沢龍、笠井清登．ADHD 患児に対する塩酸メチルフェニデートの効果予測のための客観的指標開発．第 32 回日本生物学的精神医学会、北九州、2010 年 10 月 7-9 日．(口演)
- [50] 高橋 礼花、川久保 友紀、西村 幸香、桑原 斉、滝沢龍、笠井 清登．多チャンネル NIRS を用いた ADHD への MPH の効果を予測する客観的指標開発．第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 2 日 (ポスター)
- [51] 永井達哉、多田真理子、切原賢治、小池進介、高野洋輔、荒木剛、笠井清登．アットリスク精神状態と初発統合失調症におけるミスマッチ陰性電位．第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、2011 年 5 月 22 日
- [52] 永井達哉、多田真理子、切原賢治、小池進介、高野洋輔、山崎修道、八幡憲明、荒木剛、笠井清登．統合失調症の早期段階におけるバイオマーカー研究～ミスマッチ陰性電位～．第 15 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2011 年 12 月 4 日
- [53] 西村幸香、精神科領域における NIRS の臨床応用、シンポジウム II「機能画像と高次脳機能」、第 17 回認知神経科学学会学術集会、東京、2012 年 9 月 30 日
- [54] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登、「こころの検査入院」のデ・タカ

- らみた NIRS、シンポジウム 10「NIRS の基礎と限界 - 症例を中心に」、第 34 回日本生物学的精神医学会 .2012 年 9 月 28 日 . 神戸 .
- [55] 櫻田華子・里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・小池進介・榊原英輔・木下晃秀・山岸美香・下條千恵・川崎真護・笠井清登、大うつ病性障害との診断時より 1.5 年を経過した患者の追跡調査、第 34 回日本生物学的精神医学会 . 2012 年 9 月 29 日 . 神戸 .
- [56] 西村幸香、疫学調査と NIRS、シンポジウム 7「社会階層と精神保健」、第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2012 年 12 月 16 日
- [57] 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 19 日. 浦河. (一般演題・ポスター)
- [58] 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
- [59] 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ー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
- [60] 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)
- [61] 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)
- [62] 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
- [63] 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)
- [64] 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）

- [65] 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  
赤外線スペクトロスコープを用いて計  
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

#### (3) マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメ  
ディア報道があった。

- [1] NHK 教育 TV： 福祉ネットワーク  
「シリーズ統合失調症(1) 診断・  
治療“最前線”」2011年1月12日
- [2] NHK 教育 TV： 「若者のこころの  
病 - 実は身近な“統合失調症” - 」  
2011年2月26日
- [3] 「心の病を血液で診断」日経ビジネ  
ス2011年7月18日号
- [4] 「光トポグラフィー検査」『AERA  
ムック 職場のうつ ~復職のため  
の実践ガイド』朝日新聞出版 2011  
年9月
- [5] 「うつ治療を見直す． 脳血液量測  
り、診断補う」病院の実力2012 読  
売新聞社 p.234 2012年2月
- [6] 「先進医療」 読売新聞 2012年3  
月9日朝刊

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連して、研究期間以前に出  
願した下記1件の特許が登録されている。  
さらに現在1件の特許を申請中である。

川崎 真護、市川 祝善、笠井 清登、滝沢  
龍、川久保 友紀、高橋 礼花、桑原 斉  
「生体光計測装置における刺激課題呈示  
装置及び刺激課題呈示方法」

（出願番号：特願 2008-146721）平成 20  
年6月4日

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

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕

NIRS データと脳構造の対応の確立

分担研究者 檀一平太（中央大学 理工学部 人間総合理工学科・教授）

研究要旨

本研究では、注意欠陥多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD)に対するメチルフェニデート(MPH)の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証した。第一段階では、ADHD の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる実行・抑制機能を反映する Go/NoGo 課題遂行時の脳血流動態変化を、MPH 内服前後で fNIRS を用いて評価可能であるかどうかを検討した。fNIRS 計測においては、MPH 内服前後で、右中前頭回/下前頭回の境界領域において、有意な oxy-Hb 信号の上昇が観察された。fNIRS 計測は、3 時間以内かつ 1 日の通院で実施可能であり、ADHD 時における MPH 投与効果について生物学的指標を用いて客観的に確認する上で有用な手法と考えられた。第二段階では、MPH 服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、Go/NoGo 遂行時に fNIRS 解析を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。第三段階では、ADHD の注意機能障害に対する MPH の薬理効果を検証した。MPH 服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、注意機能課題(Odd ball 課題) 遂行時に fNIRS 解析を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。上記の全対象者において、解析離脱率は 0 %であった。これらの結果から、fNIRS を用いた本解析系は、小児 ADHD の発症時期に評価可能であり、実行機能課題・注意課題遂行時に確認される右前頭前野の機能不全は、治療効果の面で客観的評価マーカーの候補となりうると示唆された。

## A. 研究目的

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

これらの三段階の検討を通じ、本研究では、ADHD に対する MPH の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証可能であることを示すことを目的とした。

## B. 研究方法

### (1)対象

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

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

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

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

本研究の実施にあたっては、自治医科大学付属病院の倫理委員会に承諾を得た。

### (2) 刺激と課題

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

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

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

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

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

前後、PLA 前後、MPH 服用前後と PLA 薬服用前後を比較した。

### (3) MPH 投与

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

### (4) fNIRS 計測

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

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

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



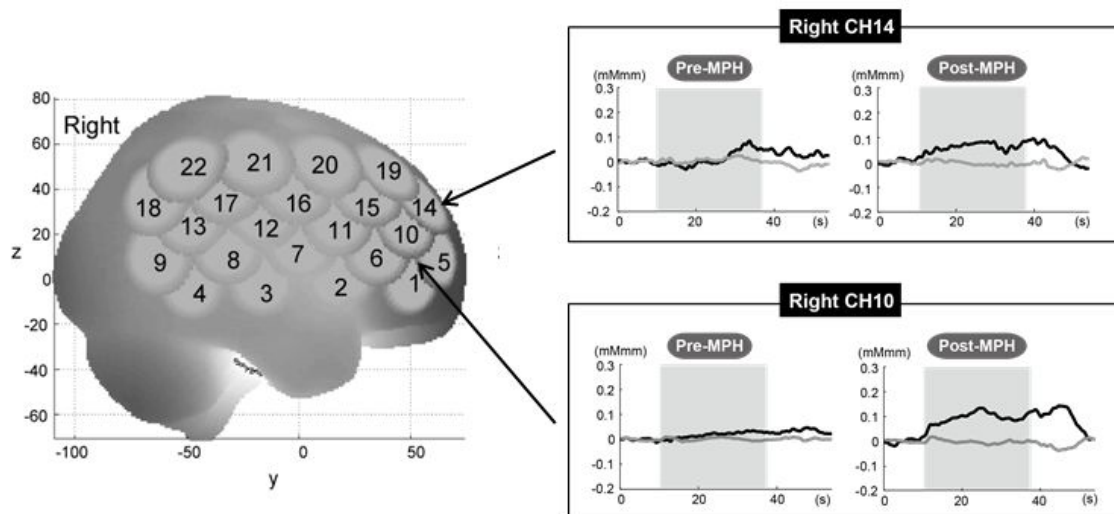


図 1：右側頭部に設置した fNIRS のチャンネルプローブの脳部位推定に、Montreal Neurological Institute(MNI)座標系を用いて再現した頭表の上において、仮想的に fNIRS のプローブを配置し、その位置情報から脳部位を確率的に推定する、バーチャルレジストレーション法を実施した。MPH 服用後に oxy-Hb 濃度（単位：mM mm）の有意な上昇を示した、右中前頭回、下前頭回の領域にあたる右 Ch10、Ch14 における MPH 前後の oxy-Hb シグナル（黒線）と deoxy-Hb シグナル(灰色線)の推移を示した。

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

## C. 研究結果

### (1) 第一段階：fNIRS 計測による MPH 投与効果観察の可能性検証

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

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

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

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

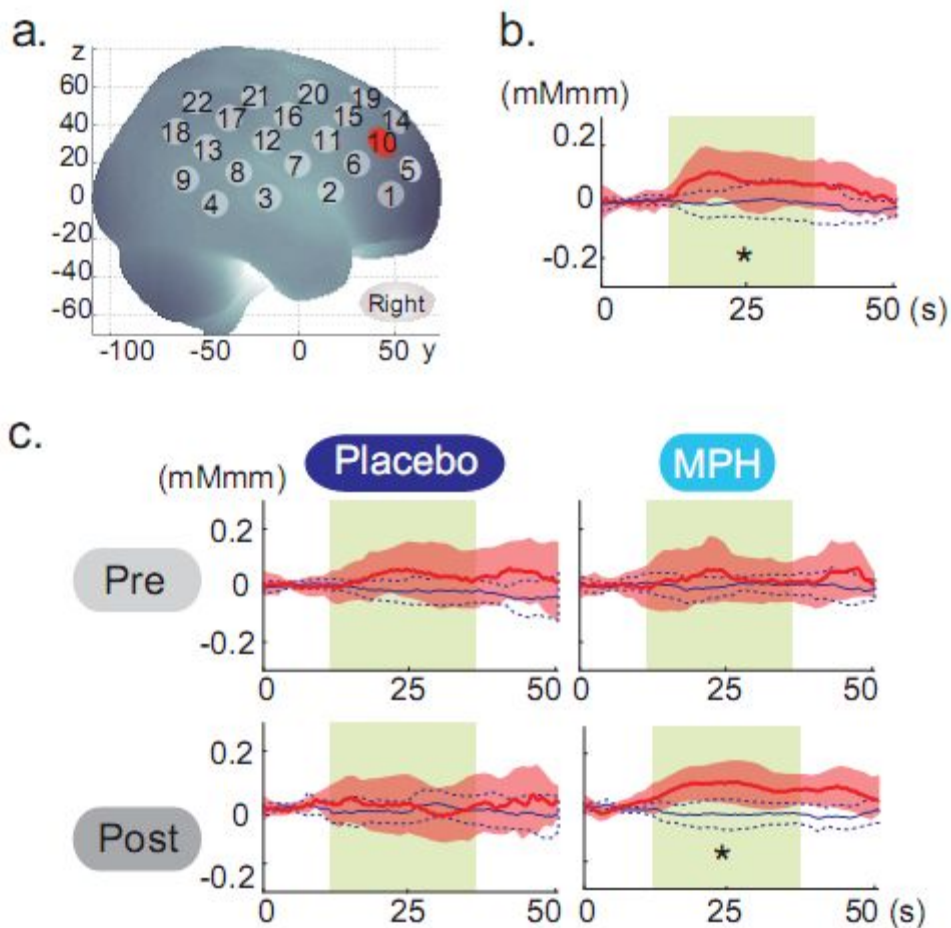


図2 Go/NoGo 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討：脳機能データ解析結果  
 右 ch10 における oxyHb (赤線)、deoxyHb (青線) の波計を示した (単位: mM・mm)。  
 緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統計学的に有意 (one-sample t-test,  $p < .05$ ) な上昇を示した oxyHb 波計に「\*」を付けている。

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

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

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

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

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

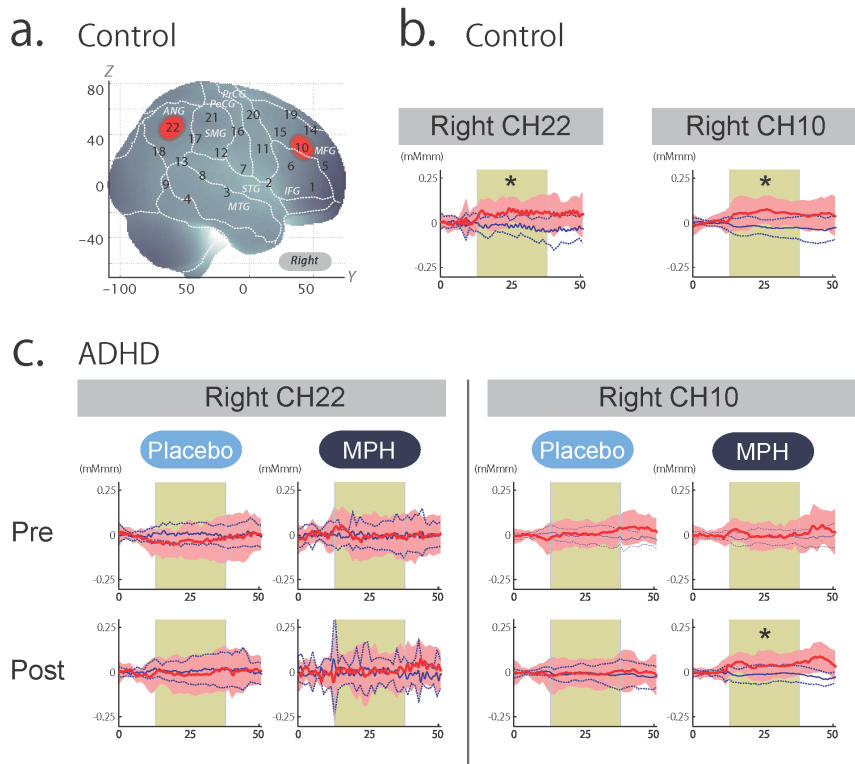


図3 Oddball課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討：脳機能データ解析結果  
右 CH10（中・下前頭回）右 CH22（角回）における oxyHb（赤線） deoxyHb（青線）  
の波計を示した（単位：mM・mm）。緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統  
計学的に有意(one-sample t-test,  $p < .05$ )な上昇を示した oxyHb 波計に「\*」を付けてい  
る。

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

#### D. 考察

本研究では、ADHD 児に対する MPH の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証した。

第一段階では、ADHD の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる実

行・抑制機能を反映する Go/NoGo 課題遂行時の脳血流動態変化を、MPH 内服前後で fNIRS を用いて評価可能であるかどうかのフィジビリティ検討をおこなった。この結果、fNIRS 計測においては、MPH 内服前後で、右中前頭回/下前頭回の境界領域において、有意な oxy-Hb 信号の上昇が観察された。この結果から、MPH の効果の局在は、右前頭前野外側部において

有意な oxy-Hb の増加として捉えられたと考えられる。

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

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

この結果、本検査において、右前頭前野の機能不全が、MPH により回復する過程を、fNIRS によって可視化することに成功した。MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。すなわち、Go/NoGo 課題における右前頭前野の賦活は、ADHD 児の病態を示す客観的評価マーカーとして、活用しうることが明らかとなった。fNIRS による脳機能検査は、頑健な解析系であり、小児 ADHD における早期診断や治療

のための補助的手法として臨床の現場で貢献可能と考えられた。

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

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

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

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

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

## E. 結論

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

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

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

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

F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., and Soya, H. Acute moderate exercise enhances compensatory brain

- activation in older adults. *Neurobiology of Aging*. 2012; 33(11), 2621-32
- [2] Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language*. 2012; 121(3), 185-93
- [3] Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E., Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami. *PLoS ONE*. 2012; 7(2), e31014
- [4] Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I. Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*. 2012; 72(2), 163-71
- [5] Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical Neurophysiology*. 2012; 123, 1147-1157.
- [6] Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhtur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Taga, G. Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing. *Human Brain Mapping*. 2013; 34(3), 543-565
- [7] Okamoto M, \*Dan I. Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013; 24(3) 247-55
- [8] Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, Dan I, Kawamoto K. Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012; 12: 104
- [9] Monden Y, Dan H, Nagashima M, \*Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2012; 1(1) 131-40
- [10] Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage*. 2012; 62(3): 1999-2006
- [11] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, , Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS. *Neurophotonics*. 2014; in press
- [12] Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; in press
- [13] Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G. Referential framework for transcranial anatomical

correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. *Neuroscience Research*. 2014; in press.

- [14] Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85(1), 92-103.
- [15] Dan H, Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126, 208-216.

H . 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕

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、これまで臨床で簡便に使うことのできるツールは開発されてこなかった。このため、本研究では統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を行ってきた。具体的には、最初に日本人の 20 代～30 代の統合失調症患者に特徴的な関心領域を抽出し、その領域から得られる指標を用いての判別能を検討した。次に、臨床でも使いやすいようにユーザーインターフェイスも考慮したツールボックスの開発を行った。その後、汎用性および診断精度を高めるためにより多くのデータセットから関心領域およびノーマルデータベースを作成し直した。その結果、関心領域の中で健常者に比べて萎縮している領域の占める割合に着目することで、統合失調症患者を ROC 解析にて AUC0.77-0.87 程度で判別することができた。

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ならば、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した。初年度は、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た。第 2 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。最終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

統合失調症を鑑別するソフトウェアに

必要な要素は以下の 3 つに大別できる。

- ・画像から得られる指標
- ・関心領域
- ・ユーザーインターフェイス

このことから、まず画像から得られる指標と関心領域を決定し、それらによってどれだけ統合失調症患者と健常者を判別できるか検討した〔第 1 年度〕。次に、ユーザビリティを高めるためのユーザーインターフェイスを検討した〔第 2 年度〕。そして、汎用性を高めるため、指標および関心領域を再検討し、より多くのデータセットでの検証を行った〔第 3 年度〕

具体的な方法は以下に示すとおりである。

1. 灰白質の抽出  
灰白質の抽出は、ロンドン大学で開発されている SPM8 と SPM のプラグイン（拡張プログラム）である VBM8 を用いて行った。
2. 関心領域（ROI）の設定  
抽出された灰白質を用いて健常者と統合失調症患者の群間比較を行い、統計学的に有意な領域を求め、その領域を関心領域に設定した。そのために、SPM のプラグインである Marsbar を用いて、関心領域のマスク画像を作成した。
3. 指標の抽出  
初年度は関心領域内の平均容積を算出した。その後、データの正規化のために、Severity と Extent という指標を

導入した。Severity および Extent は以下で定義される。

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

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

#### 4. ROC 解析および判別分析

初年度は関心領域内の平均容積を用いて ROC 解析および判別分析を行った。第3年度はより個々の症例に注目していくという観点から、判別分析は行わず、上述の Severity と Extent を用いて ROC 解析を行った。

#### 5. ユーザーインターフェイスおよび解析フローの開発

臨床でも使いやすいソフトウェアにするには、以下を考慮する必要がある。

- a. ユーザビリティの高いインターフェース
- b. 解析フローができるだけ自動化されている
- c. 結果の出力がわかりやすい

共同研究者の山下とともに上記を満たすソフトウェアを開発した。

### C. 結果

#### (1) 関心領域

より多くのデータを用いて健常者と統合失調症患者の群間比較を行うことにより、統合失調症で萎縮しやすい

領域を同定することができ、その領域を関心領域として設定した。(図1)

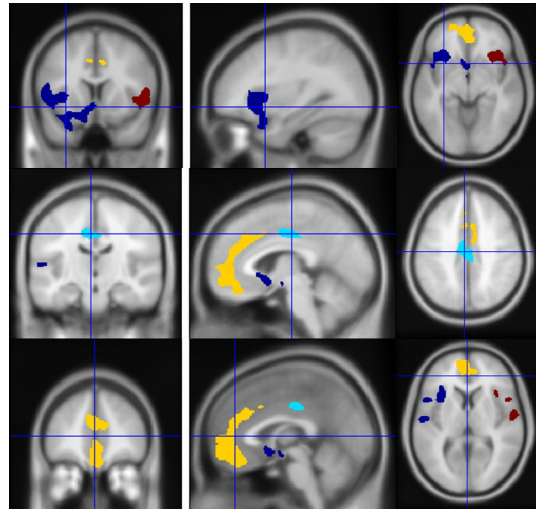


図1：統合失調症の関心領域

#### (2) ソフトウェア：iVAC

SPM のプラグインとして配布可能なプラグイン iVAC を開発した。これによって SPM を経験したことのある個人ならば直感的に使えるプログラムとなった。

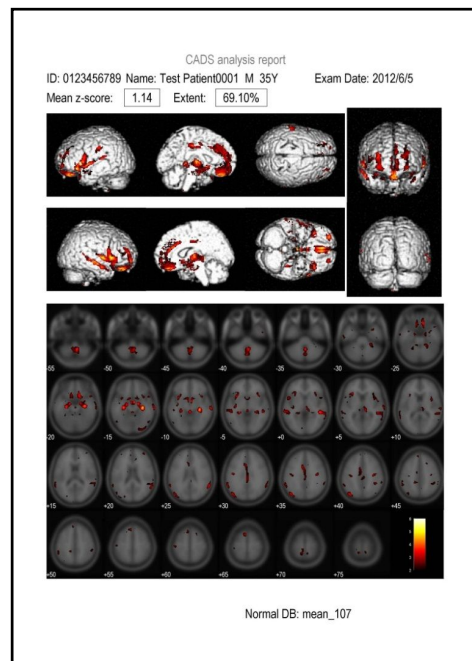


図2：iVAC のレポート例

### (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。

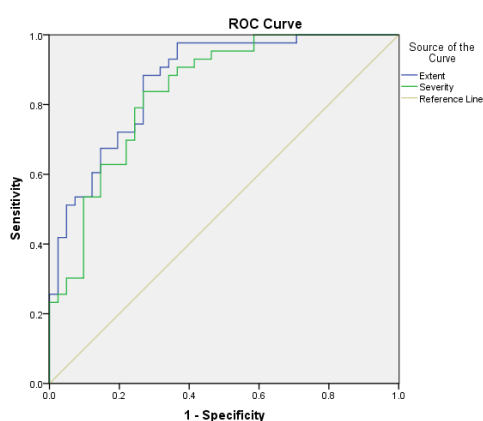


図 2 東京大学のデータの ROC 解析結果

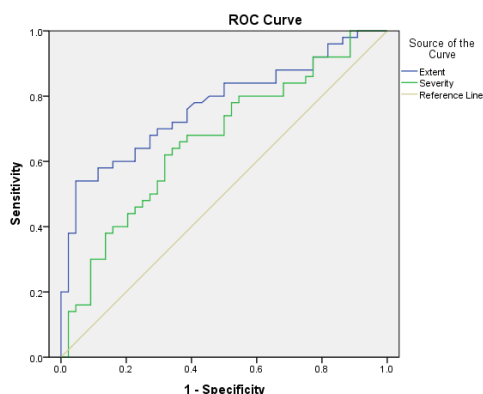


図 3 大阪大学のデータの ROC 解析結果

### D. 考察

今回、形態 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。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。しかし、現在のところ、統合失調症の診断に直結するバイオマーカーはまだ知られていない。そのような点で、このように MRI を用いることで診断の補助になる可能性があるとするならば、より質の高い医療が提供できる可能性につながると考えられる。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、ひいては治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。このソフトウェア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。

しかし、これらのソフトウェアが普及するには課題がある。まず、解析の原理の理解が必要である。そうしないと結果を適切に解釈できないおそれがある。また、年齢や性別の調整をより検討していく必要がある。iVAC には年齢・性別の調整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.
- [3] 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. *Front Psychiatry.* 2013;4:16. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00016.
- [4] Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H. Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Dec;66(7):611-7. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02397.x.
- [5] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Jun;33(6):1109-14. doi:10.3174/ajnr.A2935.
- [6] Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the genome wide supported NRGN gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(1):e29780. doi: 10.1371/journal.pone.0029780.
- [7] Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.: A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35(8):1877-83.

#### 【邦文雑誌】

- [8] 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.

- [9] 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.
- [10] 根本 清貴. (2013) VBM の利点と問題点. 精神科 22:401-404
- [11] 高橋 卓巳, 根本 清貴, 川西 洋一, 水上 勝義, 朝田 隆 (2012) 両側高頻度反復経頭蓋磁気刺激により臨床症状が改善するとともに脳血流 SPECT での血流改善を認めた大うつ病性障害の 1 例. 精神科治療学 27:1059-1064
- [12] 根本 清貴 (2012) 精神科領域の用語解説 VBM. 分子精神医学 12:210-211
- [13] 根本清貴:脳血流 SPECT による認知症の画像診断. PET Journal 14:26-28, 2011.
- [14] 根本清貴, 朝田隆:高齢者の地域疫学研究における画像所見. Dementia Japan 25(1) 69-73, 2011.

#### 【書籍】

- [1] 根本清貴 (2012) 脳画像解析ソフトの利用法. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.150-160.
- [2] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生 (2012) MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.126-136.

[3] 横田 修, 根本 清貴, 新井 哲明:非アルツハイマー型の認知症とは? 認知症診療の実践テクニック (朝田隆編), 医学書院, pp.82-122, 2011.

[4] 根本 清貴:構造 MRI 解析.精神医学キーワード事典 (松下正明編), 中山書店, pp. 534-535, 2011.

#### 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.
- [3] Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, Kakuma T, Matsuda H, Arai T, and Asada T: Exercise prevents gray matter atrophy in anterior cingulate and supplementary motor area in the elderly. Alzheimer's Association International Conference 2012 Vancouver, Canada, 2012.07.
- [4] Nemoto K, Dan I, Tamura M, Asada T. Lin4Neuro: a customized Linux which enables researchers to share the analysis

environment. Alzheimer's Imaging Consortium at Alzheimer's Association International Conference. Paris, France, 15 July 2011.

Linux distribution ready for neuroimaging analysis. UK-JAPAN workshop in multimodal brain imaging. London, UK, 2012.02

#### 【国内学会】

- [5] 大井 一高, 橋本 亮太, 安田 由華, 根本 清貴, 大西 隆, 福本 素由己, 山森 英長, 岩瀬 真生, 数井 裕光, 武田 雅俊. 統合失調症における全ゲノム関連解析によるNRGN遺伝子は前帯状回体積と関連する 第 108 回日本精神神経学会学術総会, 札幌, 2012.5
- [6] 福井俊哉, 中野正剛, 根本清貴. 認知症の治療に活かす画像診断. 第 53 回日本神経学会学術大会イブニングセミナー, 東京, 2012.05
- [7] 田村 昌士, 根本 清貴, 川口 淳, 角間 辰之, 松田 博史, 新井 哲明, 朝田 隆. 有酸素運動が健常高齢者の灰白質容積にもたらす影響 地域縦断コホート研究から 第 31 回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012.10

- [5] 根本清貴: 認知症における脳機能統計解析ソフトの有用性. 第 165 回日本核医学技術学会東海地方会, 名古屋, 2012.01
- [6] 根本清貴: VBM 解析入門. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011.09

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 【シンポジウム・招待講演】

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 根本清貴. VBM 入門 第 35 回日本神経科学大会・サテライトシンポジウム, 名古屋, 2012.09
- [4] Nemoto K: Lin4Neuro: a customized

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

成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少なくない。そこで、本研究では、発達障害の診断補助検査として NIRS 検査を用いるため、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、抑制課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。さらに、発達障害は幼児期に発症することを考えると、診断補助検査として成立させるためには、成人期だけでなく、小児期においても実施可能な検査であることが必要である。そこで、これまで成人を対象に実施されてきた NIRS 検査を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した。また、定型発達児の NIRS 計測の繰り返し測定の妥当性を検討した。さらに NIRS 検査によって、小児 ADHD の薬物療法において第一選択薬として承認されている MPH の継続内服後の効果を予測できるかどうかの検証、また MPH の継続内服が脳機能へ及ぼす影響について検討した。

A. 研究目的

近年の精神科では、発達障害の概念が広まるとともに、成人になって発達障害だと診断されるケースが増えてきた。しかしながら、成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少なくない。また、発達障害の中でも自閉症スペクトラム障害 (ASD) と注意欠如 / 多動性障害 (ADHD) の鑑別が困難な

ケースも多い。成人の ASD を対象とした NIRS 研究では、IQ や服薬を統制するしないにかかわらず、語流暢課題中の oxy-Hb 変化が ASD 患者群において健常群に比べて減少することが示されている (Kuwabara et al, 2006; Kawakubo et al, 2009; Iwanami et al, 2010)。また、成人の ADHD を対象とした NIRS 研究では、未服薬の ADHD 群では健常群に比べ血流低下がみとめられることが報告されている (Ehlis et al, 2007; Schkelman et al. 2012)。

しかしながら、現在までのところ、ASD と ADHD を直接比較した研究は行なわれていない。

そこで、我々は、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、語流暢課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。その結果、ASD および ADHD のどちらの群においても、TD 群に比べ、左前頭前野での [Oxy-Hb] の有意な減少がみとめられたが、発達障害間での差はみとめられなかった (研究 1)。これらの結果から、ASD と ADHD の発達障害間の差異を明らかにするためには、異なる認知課題を用いる必要があることが示唆された。そこで、2 年目に、我々は、抑制機能を評価する認知課題を用いて、ASD と ADHD の差異を明らかにすることを目的として研究を行なった (研究 3)。

精神疾患全体で見た場合に 7 割以上は 10 代~20 代で発症することや、発達障害は幼児期に発症することを考えると、成人期のデータだけでなく、小児期のデータの特徴を明らかにし、発達的な変化を NIRS 検査によって捉えていくことも重要となる。しかしながら、成人で使用される課題を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した研究はない。そこで、本研究では、小児期の前頭葉機能の発達過程を明らかにすることを目的として研究 2 を行なった。

さらに、ADHD 児に対する薬物治療では、中枢神経刺激薬が第一選択薬として用いられており、2007 年 12 月に、国内ではじめて小児 ADHD 患者への適応を取得した

塩酸メチルフェニデート (MPH) の徐放製剤 (薬剤名: コンサータ) が発売された。MPH を長期に服用した場合の脳形態に与える影響に関しては、MRI を用いた検討が行われており、MPH を数年間内服していた ADHD 群では定型発達群と似た発達経過をたどる事が示されている (Shaw et al. 2009)。しかしながら、現在のところ、MPH を長期に服用した場合に小児 ADHD の脳機能に与える影響は検討されていない。そこで、本研究では、MPH を 1 年間継続的に内服した ADHD 児の前頭葉機能がどのような変化を遂げるのか明らかにすることにより、MPH が脳機能へ与える影響を検討することを目的とした (研究 4)。

また、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 3 年目、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 6)。また、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 5)。成人において、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 2001, Kono 2007, Schckelmann 2008, Kakimoto 2009)。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)。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、小児の NIRS の NIRS の VFT 課題の test retest reliability が成人と同様に認められるか検討した。

## 研究 1

### B. 研究方法

<対象者> 児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 40 名 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 21 名) と定型発達者 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ASD および ADHD 患者は全員、検査時には未服薬であった。3 群の年齢、IQ、性別は統制され、自己記入式の質問紙を用いて、現在の ASD 症状 (自閉症スペクトラム指数 ; AQ) および ADHD 症状 (Adult ADHD Self-Report Scale; ASRS) と幼少期の ADHD 症状 (Wender Utah Rating Scale; WURS) が評価された。IQ の評価には、WAIS-R が用いられた (Table 1)。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

Table 1 対象者の概要

	ADHD (N=19)	ASD (N=21)	TD (N=21)	P
Dx	ADHD 11 ADD 8	Autism 3 Asperger 8 PDD-NOS 10		
sex	M11/F8	M13/F8	M9/F12	ns
Age	30.6 (SD=7.4)	30.8 (SD=7.2)	28.8 (SD=5.4)	ns
IQ	102.6 (16.6)	105.1 (SD=14.6)	109.0 (SD=5.6)	ns
ASRS ADHD Cut-off>4	13.1 (SD=2.6)	8.2 (SD=4.6)	2.4 (SD=2.0)	<.001 ADHD>ASD >NC
WURS ADHD Cut-off>46	62.1 (SD=20.0)	53.1 (SD=23.2)	17.5 (SD=9.3)	<.001 ADHD=ASD >NC
AQ ASD Cut-off>32	27.6 (SD=5.5)	33.5 (SD=7.9)	13.4 (SD=4.2)	<.001 ASD>ADHD >NC
GAF	58.8 (SD=10.7)	51.8 (SD=13.2)	84.6 (SD=3.1)	<.001 ADHD=ASD >NC
LFT	15.5 (SD=4.5)	16.0 (SD=4.3)	16.9 (SD=4.4)	ns

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。

< 腑活課題 > 腑活課題には、言語流暢性課題 (Letter fluency task: LFT) を用いた。課題は、「始め、あいうえお」という音声指示により、「あいうえお」の発声を 30 秒間繰り返した後、音声指示した頭文字で始まる言葉について口頭でなるべく多く答えることを求めることを 20 秒毎に 3 回繰り返し (60 秒間)、再び、「止め、あいうえお」の音声指示により、「あいうえお」を 70 秒繰り返す流れになっていた。60 秒間に生成した単語数を課題成績とした。

< 装置 > 52 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

< 解析 > 語流暢性課題遂行中および課題終了後の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 変化量を測定し、1 要因の ANOVA を行なった。下位検定には、Turkey's HSD 法を、多重比較の補正には、FDR (false discovery rate) を用いた。

### C. 研究結果

NIRS 波形を Fig. 1 に示した。課題中の [oxy-Hb] は、left VLPFC and DLPFC (ch29, FDR-corrected  $p = 0.000$ , post-hoc  $p = 0.004$ ) において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC と DLPFC (ch29, ch49, FDR-corrected  $p < 0.001-0.002$ , post-hoc  $p = 0.001$ ) において、TD 群に比べ ASD 群の課題中の [oxy-Hb] が低かった。しかしながら、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

課題終了後の [oxy-Hb] は、left VLPFC と DLPFC (ch28-29, FDR-corrected  $p =$

0.000-0.0017, post-hoc  $p = 0.000-0.01$ )において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC と DLPFC (ch28-29, FDR-corrected  $p < 0.000-0.0017$ , post-hoc  $p = 0.000-0.004$ ) において、TD 群に比べ ASD 群の課題終了後の[oxy-Hb]が低かった。しかしながら、課題中と同様に、課題終了後においても、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

[deoxy-Hb]については、課題中および課題終了後の両区間とも、群での有意な差は認められなかった。

#### D. 考察

ASD および ADHD のどちらの群においても、TD 群に比べ、左前頭前野での[oxy-Hb]の有意な減少がみとめられた。しかしながら、発達障害間での差はみとめられなかった。これらの結果は、ASD と ADHD の発達障害間の差異を明らかにするためには、異なる認知課題を用いる必要があることを示唆している。また、ASD 群には、ADHD 症状を評価する自己記入式質問紙 (ASRS) の得点が 4 点を超え、

ADHD 症状を持つ者が含まれていたため、今後は、ASRS の得点をもとにして ADHD 症状を持つ ASD と持たない ASD とに分けた解析など、更なる検討が必要である。

#### 研究 2

##### B. 研究方法

<対象者>対象は 5 歳から 18 歳の右利き定型発達児 48 名 (男児 22 名、女児 26 名、平均年齢 10.9 歳、平均 IQ106.2) と 21 歳から 37 歳の右利き健常成人 22 名 (男性 11 名、女性 11 名、平均年齢 27.3 歳、平均 IQ113.1) であった。WAIS-R あるいは WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID あるいは M.I.N.I を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象者に対し、書面にて説明をした上で同意を得た。未成年者に対しては保護者からも同意を得た。

<装置と手続き>2チャンネルNIRS装置 (NIRO200, 浜松ホトニクス社) を用いて、シール状のプローブを国際 10/20 法に基づく Fp1、Fp2 上になるように貼付け、[oxy-Hb] [deoxy-Hb] [Total-Hb]を計測した (Fig. 2)。サンプリングタイムは、0.5sec であった。測定部位を 3 次元 MRI 画像に重ねて確認したところ、ブロードマン 10 領域に該当していた。

<腑活課題>研究 1 で用いた言語流暢性課題を 5 歳児でも実施できるようにするため、以下の修正を行なった。「あいうえお」を繰り返す代わりに安静にして待つことにした。時間を短縮し、30 秒の安静、30 秒間の言語流暢性課題、30 秒

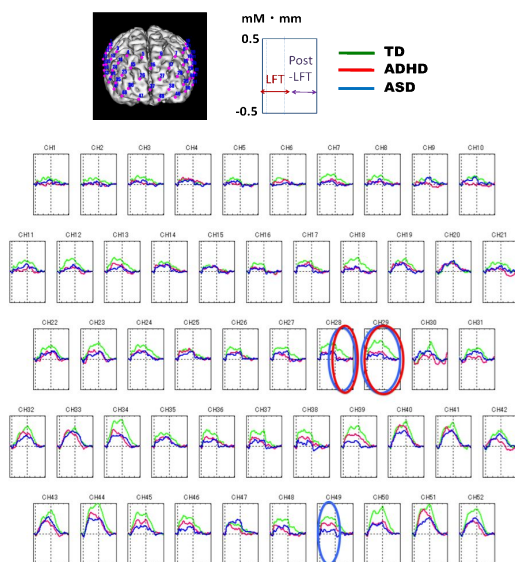
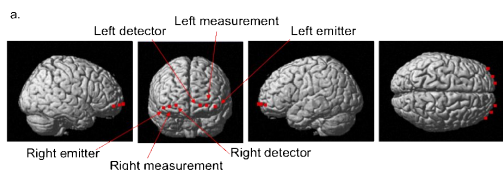


Fig 1 [oxy-Hb]の総加算平均波形

の安静とした。言語流暢性課題では、「あ」で始まる言葉をできるだけたくさん言うように教示した。

<分析対象> 30 秒間の生成単語数を課題成績とした。言語流暢性課題前の 30 秒間安静時の平均をベースラインとして、30 秒間の言語流暢性課題中の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 変化量を求め、解析を行った。



b.

Probe	X	Y	Z	Brodman Area(Talairach Daemon)	Percentage
R detector	24	71	-4	10 - Frontopolar area	0.861
				11 - Orbitofrontal area	0.139
R measurment	36	66	-6	10 - Frontopolar area	0.775
				11 - Orbitofrontal area	0.225
R emitter	46	57	-7	10 - Frontopolar area	0.579
				11 - Orbitofrontal area	0.289
L detector	-15	72	-4	47 - Inferior prefrontal gyrus	0.132
				10 - Frontopolar area	0.770
L measurment	-28	68	-4	11 - Orbitofrontal area	0.230
				10 - Frontopolar area	0.881
L emitter	-41	60	-6	10 - Frontopolar area	0.733
				11 - Orbitofrontal area	0.255
				47 - Inferior prefrontal gyrus	0.012



Fig. 2 NIRSフローブ

<統計解析> 課題成績については、年齢群×性別の 2 要因 ANOVA を、oxy-Hb 変化量については、年齢群×性別×半球の 3 要因 ANOVA を行った。下位検定では、課題成績を共変量として用い、有意水準を  $p < 0.025$  (Bonferroni 補正) に設定した。

さらに、Pearson の積率相関係数により oxy-Hb 変化量と年齢および oxy-Hb 変化量と課題成績との相関解析を行った。

### C. 研究結果

課題成績については、年齢群の主効果のみが有意であった ( $F(1,66) = 55.20, p < .001$ )。成人群において、より多くの単語が生成された (男児: 4.32 (SD = 2.61); 女児: 4.38 (SD = 2.23); 成人男性: 9.27 (SD = 2.90); 成人女性: 8.55 (SD = 1.51))。oxy-Hb については、年齢群×性別の交互作用のみが有意となり ( $F(1,65) = 12.27, p < .001$ )、その他の交互作用や主効果は有意ではなかった。

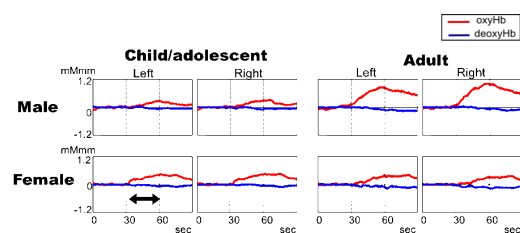


Figure3. 総加算平均波形

各群の総加算平均 NIRS 波形を Fig. 3 に示した。課題中の[oxy-Hb]は、性別と年齢の交互作用が有意となったため、下位検定を行なった。その結果、男性では、小児群に比べて成人群において oxy-Hb 変化量が有意に増大していた ( $F(1,30) = 11.55, p < .01$ )。しかしながら、女性では、成人群と小児群の oxy-Hb 変化量の差は有意ではなかった ( $F(1,34) = 4.69, p = 0.04$ )。さらに、性別による違いについては、小児群では、男女間に有意な oxy-Hb 変化量の差は認められなかった ( $F(1,45) = 2.01, p = 0.16$ ) が、成人群では、女性に比べて、男性の oxy Hb 変化量が有意に増大していた ( $F(1,19) = 16.15, p < 0.01$ )。deoxy-Hb 変化量については、主効果と交互作用ともに有意ではなかった。

oxy-Hb 変化量と年齢についての相関解析では、小児群において男女ともに強い正の相関が見られた (male:  $r = 0.50, p = 0.017$ ; female:  $r = .67, p < 0.001$ ) が、成人群

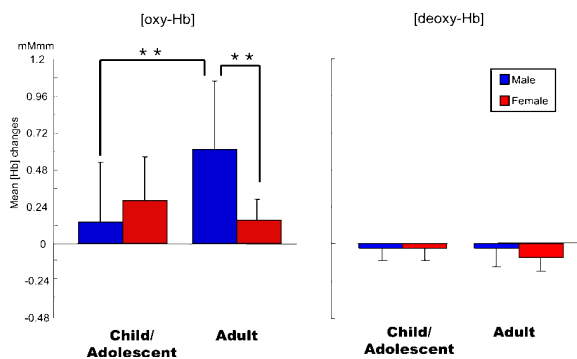


Figure4. 各群の oxy-Hb 変化量

では統計的には有意ではない弱い負の相関が見られた (male:  $r = -.15, p = 0.65$ ; female:  $r = -.37, p = 0.27$ )。oxy-Hb 変化量と課題成績については、小児群 (male:  $r = -.07, p = .75$ ; female:  $r = .30, p = 0.14$ ) においても、成人群 (male:  $r = -.59, p = 0.06$ ; female:  $r = .05, p = 0.90$ ) においても関連はみとめられなかった (Fig. 5)。

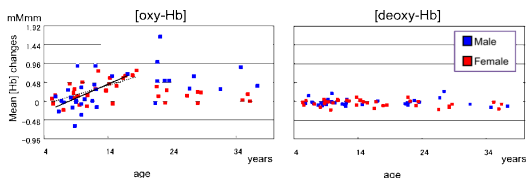


Figure5. 年齢と oxy-Hb 変化量の関連

#### D. 考察

小児群では、年齢と oxy-Hb 変化量に有意な正の相関が見られ、成人群では負の相関が示されたことから、BA10 領域の機能的成熟は 10 代後半まで続き、20 代以降は緩やかに低下していくことが示唆された。また、成人群では、女性に比べ男性において oxy-Hb 変化量が増大していたが、小児群では男女差がみとめられないことから、BA10 領域の機能発達は青年期までは性別間に違いがないが、成人以降では性別による違いが生じることが示唆された。しかしながら、本研究では横断的な検討にとどまっており、発達的な変化をより明らかにするためには縦断的検討が

必要となる。

#### 研究 3

##### B. 研究方法

<対象者> 児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 40 名 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 21 名) と定型発達者 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ASD および ADHD 患者は全員、検査時には未服薬であった。3 群の年齢、IQ、性別は統制され、自己記入式の質問紙を用いて、現在の ASD 症状 (自閉症スペクトラム指数 ; AQ) および ADHD 症状 (Adult ADHD Self-Report Scale; ASRS) と幼少期の ADHD 症状 (Wender Utah Rating Scale; WURS) が評価された。IQ の評価には、WAIS-R が用いられた (Table 2)。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。

Table2 対象者の概要

	ADHD (N=19)	ASD (N=21)	TD (N=21)	P
<b>Dx</b>	ADHD 11 ADD 8	Autism 1 Asperger 4		
sex	M11/F8	M13/F8	M9/F12	ns
Age	30.6 (SD=7.4)	30.8 (SD=7.2)	28.8 (SD=5.4)	ns
IQ	102.6 (SD=16.6)	105.1 (SD=14.6)	109.0 (SD=5.6)	ns
ASRS ADHD Cut-off>4	13.1 (SD=2.6)	8.2 (SD=4.6)	2.4 (SD=2.0)	<.001 ADHD>ASD >NC
WURS ADHD Cut-off>46	62.1 (SD=20.0)	53.1 (SD=23.2)	17.5 (SD=9.3)	<.001 ADHD=ASD >NC
AQ ASD Cut-off>32	27.6 (SD=5.5)	33.5 (SD=7.9)	13.4 (SD=4.2)	<.001 ASD>ADHD >NC
GAF	58.8 (SD=10.7)	51.8 (SD=13.2)	84.6 (SD=3.1)	<.001 ADHD=ASD >NC

< 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. 6) 。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。

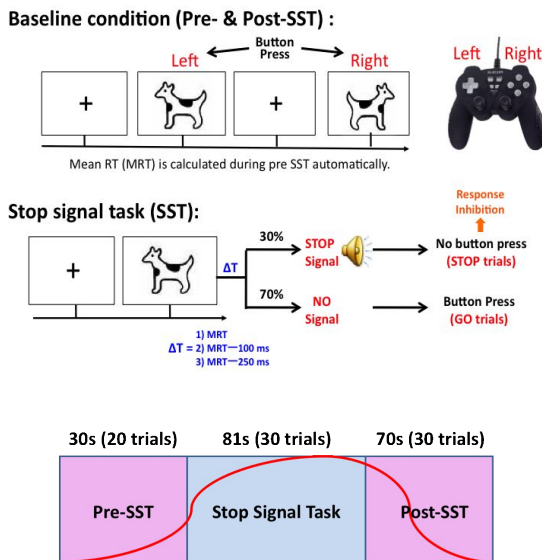


Figure6. stop signal task

< 装置 > 52 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

< 解析 > SST 遂行中の平均および SST 開始から post-SST 終了までの平均の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) , 脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 変化量を測定し、1 要因の ANOVA を行なった。多重比較の補正には、FDR (false discovery rate) を、下位検定には、Turkey's HSD 法を用いた。さらに、ASD 群の中でも主観的な ADHD 症状を有する (ASRS 得点が 3 点以上) ASD からなる ASD サブグループ (10 名) と ADHD 群および TD 群との比較についても同様の方法で行なった。

### C. 研究結果

課題成績については、3 群間で有意な差は求められなかった。

典型的な NIRS 波形を Fig. 7 に示した。

まず、SST 遂行中[oxy-Hb]は、1 要因の A NOVA の結果、29 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch1-3, 10-13, 18, 20, 22, 24, 28, 29, 31, 32, 35-39, 41, 42, 45-51;  $F [df = 2, 53-58] = 3.911-15.448$ ; FDR-corrected  $P \leq 0.001-0.026$ ) 。下位検定の結果を Fig. 8 に示した。ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に有意な腑活低下が見られた (ch2, 3, 10-13, 18, 20, 22, 24, 28, 29, 31, 32, 35-39, 41, 42, 45-51; post-hoc  $P \leq 0.001-0.046$ ) 。ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に有意な腑活低下がみとめられた (ch1-3, 11-13, 18, 22, 28, 29, 36, 38, 39, 46-49; post-hoc  $P = 0.001-0.047$ ) 。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC において有意に[oxy-Hb]が低かった (ch50, 51; post-hoc  $P = 0.030-0.034$ ) 。

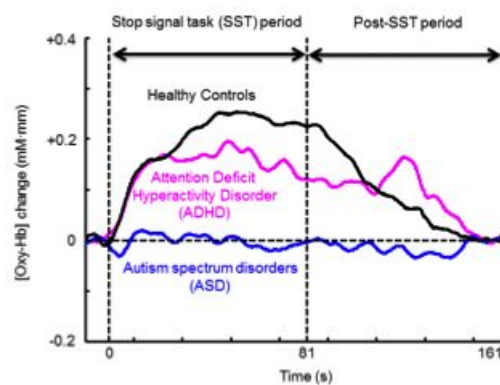


Figure7. 総加算平均波形

SST および post-SST の平均 [oxy-Hb] は、1 要因の ANOVA の結果、31 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch2, 3, 8-10, 12, 13, 18, 20, 24, 26-31, 35-39, 41, 42, 45-52;  $F [df = 2, 53-58] = 4.291-12.721$ ; FDR-corrected  $P \leq 0.001-0.019$ ) 。下位検定の結果 (Fig. 9) 、ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、

## SST

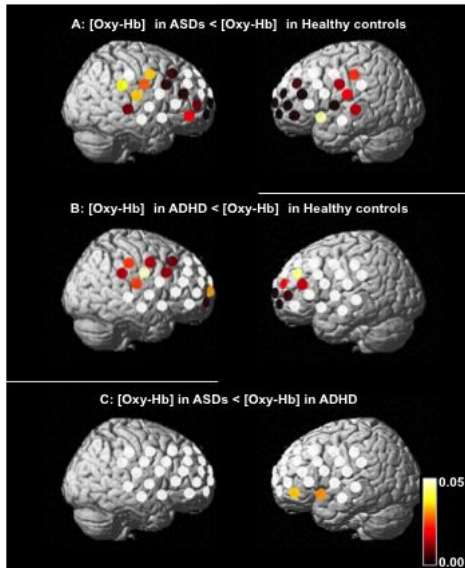


Figure. 8 SST 遂行時の[Oxy-Hb]の群間差

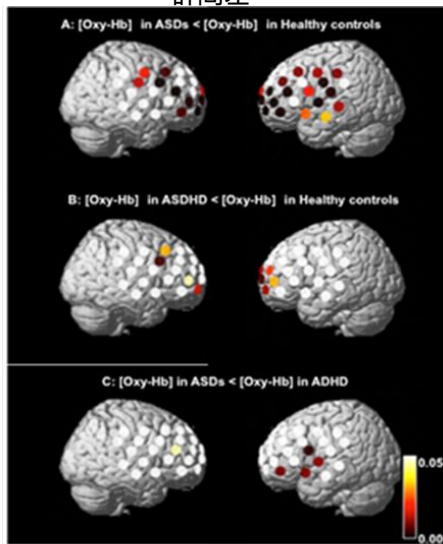


Fig.9 SST+Post-SST時の[Oxy-Hb]の群間差

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

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

< ADHD 症状を持つ ASD サブグループの結果 >

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

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

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

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

#### D. 考察

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

### 研究 4

#### B. 研究方法

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

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

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

Table3 対象者の概要

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

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

<腑活課題> 研究 3 と同様であった。

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

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

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

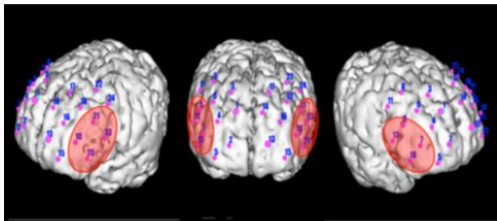


Fig.10 関心領域

### C. 研究結果

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

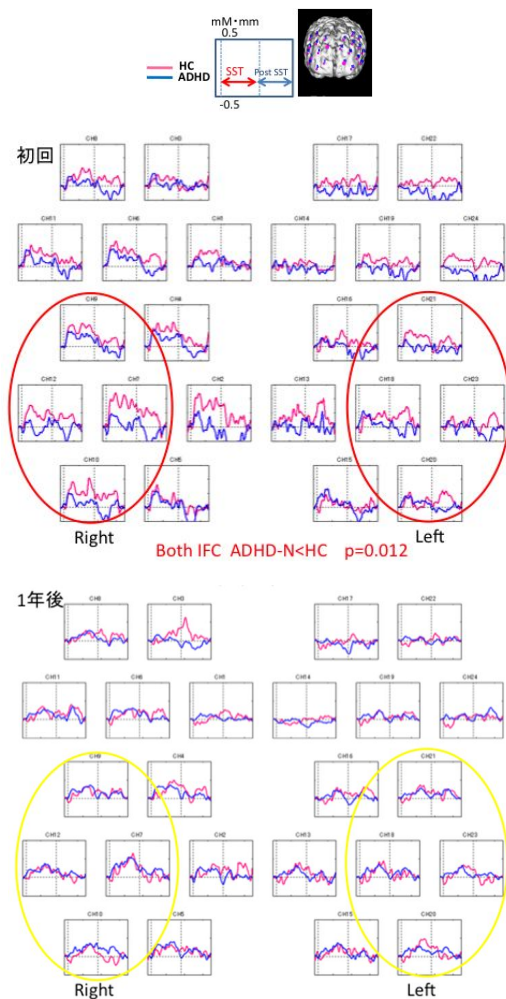


Fig.11 各群の初回と1年後の総加算平均波形

られなかった (Fig. 11)。

### D. 考察

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

### 研究 5

#### B. 研究方法

新聞広告、および HP でよびかけた定型発達児 (6~12 歳) 33 名に WISC-、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。

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



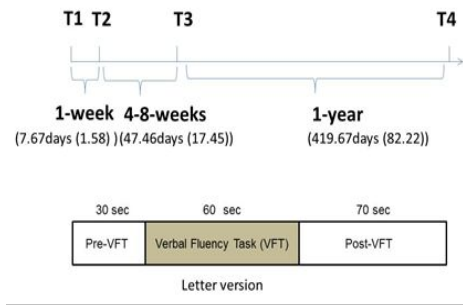


Fig12. 研究デザイン

< 腑活課題 > 語流暢性課題 (VFT) を用いた。

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

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

### C. 研究結果

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

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

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

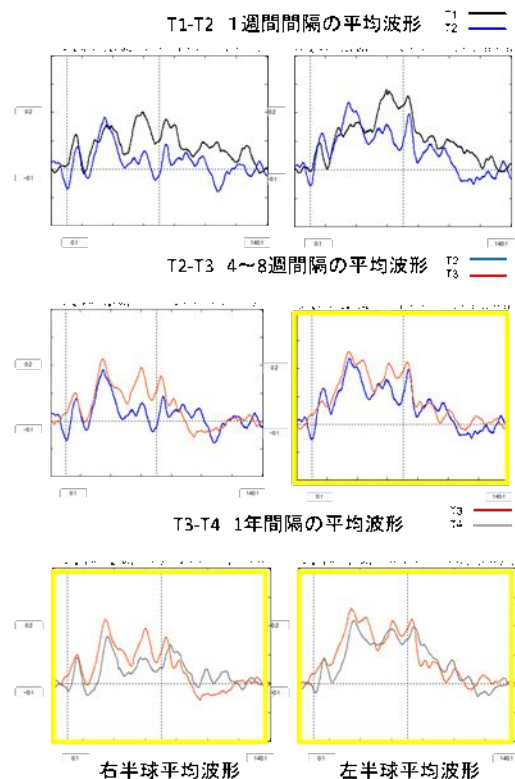


Fig.13 T1-T2,T2-T3,T3-T4における平均波形

### D. 考察

先行研究では、成人のものしかまだないが、1 週間間隔の再現性をみたものとしては、Kono による有意に賦活しているチャンネルを ROI として検討したもの、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あり、いずれ

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

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

## 研究 6

### B. 研究方法

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

<研究デザイン> 重盲検、クロスオーバー、偽薬コントロールランダム化比較試験のデザインで施行した (Fig. 14)。まずベースラインアセスメントで、薬を内服しない状態で、NIRS 検査、1 週間後、単回内服 (MPH か偽薬) 後に NIRS 検査、さらに 1 週間後単回内服 (MPH か偽薬)

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



Fig.14 MPH効果予測臨床試験デザイン

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

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

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

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

### C. 研究結果

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

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

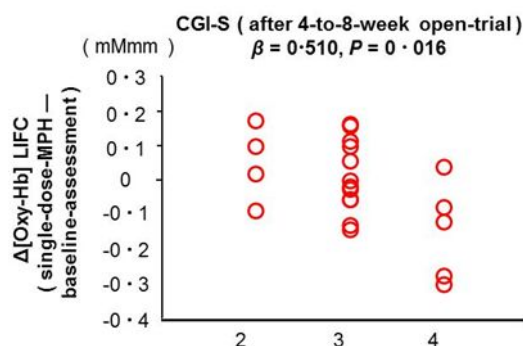


Fig.15 CGI-Sと $\Delta[\text{Oxy-Hb}]$ の相関

### D. 考察

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

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

F. 危険事象  
なし

G. 研究発表

I. 論文発表

【英文雑誌】

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

- incongruent information. PLoS ONE 7(6): e39561. doi:10.1371/journal.pone.0039561, 2012.
- [9] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e178; doi:10.1038/tp.2012.108.
- [10] Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/acps.12034.
- [11] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- [12] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage*, 2014;15: 85:518-526.
- [13] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. (Ishii-Takahashi A) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014;15:85:498-507.
- [14] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014;85:1:508-17.
- [15] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin*. 2013.26;4:53-63
- [16] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Yokoyama K, Kano Y, Kamio Y. A cognitive-behavioral intervention for emotion regulation in adults with high-functioning autism spectrum disorders: study protocol for a

randomized controlled trial . *Trials*,  
14:231, 2013

- [17] Kinou M, Takizawa R, Marumo K,  
Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M,  
Kasai K. Differential spatiotemporal  
characteristics of the prefrontal  
hemodynamic response and their  
association with functional impairment  
in schizophrenia and major depression.  
*Schizophr Res.* 150(2-3):459-67, 2013.
- [18] Saito Y, Suga M, Tochigi M, Abe O,  
Yahata N, Kawakubo Y, Liu X,  
Kawamura Y, Sasaki T, Kasai K,  
Yamasue H. Neural correlate of  
autistic-like traits and a common allele in  
the oxytocin receptor gene. *Soc Cogn  
Affect Neurosci.* In press.
- [19] Kuwabara H, Yamasue H, Koike S,  
Inoue H, Kawakubo Y, Kuroda M,  
Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T,  
Aoki Y, Kano Y, Kasai K. Altered  
Metabolites in the Plasma of Autism  
Spectrum Disorder: A Capillary  
Electrophoresis Time-of-Flight Mass  
Spectroscopy Study. *PLoS One.* 2013  
Sep 18;8(9):e73814. doi:  
10.1371/journal.pone.0073814.

#### 【邦文雑誌】

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

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

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

#### 【書籍】

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

#### 2. 学会発表

【国際学会】

- [30] Kawakubo Y, Kuwabara H, Todokoro A, Yamasue H, Kano Y, Kasai K. Effects of group therapy on anxiety for adults with autism spectrum disorders. *10<sup>th</sup> International meeting for autism research*. San Diego, USA, May 2011
- [31] Ishii-Takahashi A. Predicting the effect of the methylphenidate hydrochloride (MPH) in children with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Collegium Internatioale Neuro Psychopharmacologicumb Pacific-Asia Regional Meeting. Kuala Lumpur, 21th June 2011.
- [32] Kawakubo Y, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kono T, Kasai K, Kano Y. Impaired Prefrontal Hemodynamic Maturation in Autism and Unaffected Siblings. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, Tokyo, Japan, Dec 2011.
- [33] Ishii-Takahashi A. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. The second Asian ADHD congress, Tokyo Japan. March 2014
- [34] Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014
- [35] Ishii-Takahashi A. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out. The world federation of biological psychiatry, Kyoto Japan. June 2013. Symposium
- [36] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Kamio Y. A Randomized Controlled Trial of a Cognitive-Behavioral Intervention for Emotion Regulation in Adults with High-functioning Autism Spectrum Disorders. Autism-Europe International Congresses, Budapest, Hungary, 26-28 Sep 2013.

【シンポジウム・招待講演】

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

【一般演題】

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



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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕

精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究

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

研究要旨

メタ解析より、脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）が、うつ病の血中バイオマーカーとして有用であることが報告された。本研究において、うつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下していた。また血清中 proBDNF 濃度は両群で差は無かった。双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は健常者と比較して低下したが、逆に、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加することを見出した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

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

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

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

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

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

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

#### B. 研究方法

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

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

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

#### 【倫理面への配慮】

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

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

#### C. 研究結果

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

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

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無かった(第3年度)。

#### D. 考察

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

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

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

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

臨床現場において、うつ病患者および

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

#### E. 結論

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

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

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 【英文雑誌】

- [1] Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Keneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K. (2011) Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. PLoS ONE 6, e20469.
- [2] Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hamazaki, T. and

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

- Gao, G.G. (2012). Prevalence of PTSD and depression among the junior middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China. *PLoS ONE* 7, e41665.
- [15] Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
- [16] Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
- [17] Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
- [18] Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
- [19] Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
- [20] Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
- [21] Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
- [22] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [23] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377.
- [24] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic

factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.

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

#### 【邦文雑誌】

- [1] 橋本謙二 (2011) うつ・不安障害治療フォーラム . 講演1 : Fluvoxamineの特徴 - シグマ-1受容体アゴニスト作用 - . *臨床精神薬理* 14: 129-140.

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

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

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

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

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

### 【シンポジウム・招待講演】

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

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

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



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

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

#### 【一般演題】

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

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

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

#### 3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況 無し

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

態と、発症早期における病態進行の脳内基盤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、統合失調型障害患者および At Risk Mental state（ARMS）患者を対象に、構造磁気共鳴画像（MRI）を用いて、種々の横断的および縦断的な比較を行うとともに、MRI の統合失調症の早期診断への応用可能性について検討した。

B. 研究方法

以下の解析には、1.5T のスキャナ

(Magnetom Vision, Siemens)により、3D-FLASH法にて得た全脳の三次元MRIデータを用いた。関心領域法による解析は画像解析ソフトウェアDr. View 5.0により、voxel-based morphometry (VBM)はstatistical parametric mapping (SPM)を用いて行った。

### (1) 灰白質体積

#### 側頭葉脳回

FES患者18例(男12女6、平均年齢23.1歳)、統合失調型障害患者13例(男9女4、平均年齢22.8歳)と健常者20名(男11女9、平均年齢23.2歳)において初回(ベースライン)のMRIを撮像し、その2~3年後に2回目(フォローアップ)のMRI撮像を行い、その比較を行った。MRI画像をAC-PC lineに垂直な厚さ1mmの冠状断面に再構成し、関心領域法により中側頭回、下側頭回、紡錘状回の灰白質体積を手動的に計測した(図1)。

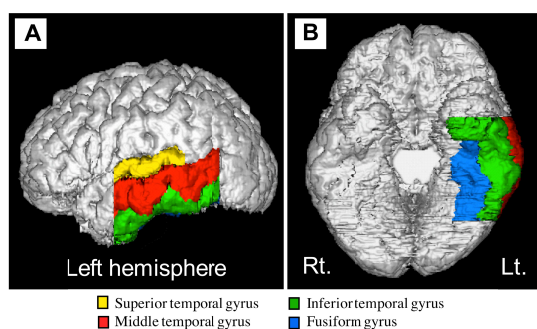


図1

#### VBM

Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS)により診断されたARMS患者14名(男10女4、平均年齢18.9歳)、FES患者34名(男20女14、平均年齢24.7歳)、健常者51名(男30

女21、平均年齢23.9歳)を対象にした。SPM8により、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)を用いた空間正規化によるVBMを行った。脳灰白質の比較にはclusterごとにNon-Stationary Cluster Extent Correctionを用いた。統計学的有意水準はFWE補正 $p < 0.05$ とした。

### (2) 脳下垂体体積

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)、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)を対象にした。MRI画像をAC-PC lineに垂直な厚さ1mmの冠状断面に再構成し、関心領域法により脳下垂体体積を手動的に計測した(図2)。

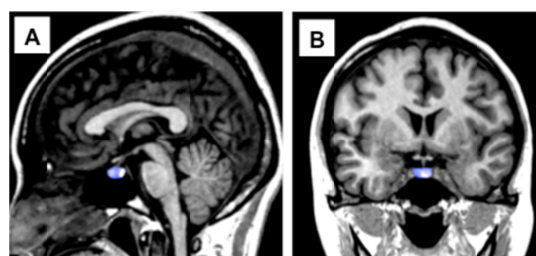


図2

### (3) 視床間橋および透明中隔腔

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 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 3 および 4)。6mm 以上のものを large CSP とした。

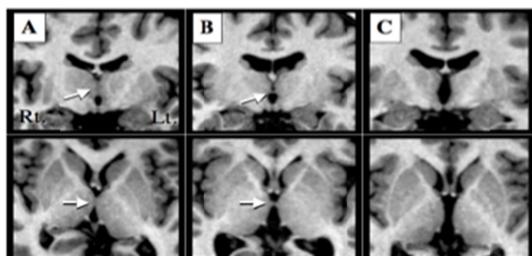


図 3

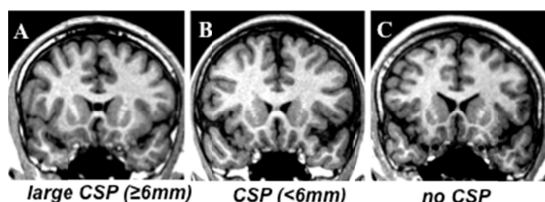


図 4

#### (4) 嗅溝

(3)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 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、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

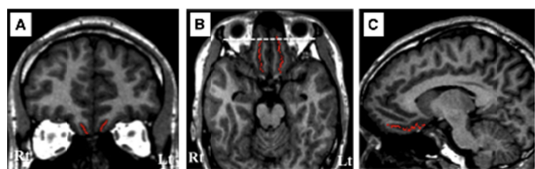


図 5

計測した (図 5)。

### C. 研究結果

#### (1) 灰白質体積

##### 側頭葉脳回

ベースライン時およびフォローアップ時それぞれの横断的比較では、統合失調症および統合失調型障害患者における左右の紡錘状回の体積は、いずれの時点でも健常者に比較して有意に小さかった。統合失調症患者と統合失調型障害患者の間では有意差はなかった。

ベースライン時とフォローアップ時の間の縦断的比較では、統合失調症患者において、左右の紡錘状回の灰白質体積が経時的に減少し (左: -2.6%/year; 右: -2.3%/year)、その程度は統合失調型障害患者 (左: -0.4%/year; 右: -0.2%/year) および健常者 (左: 0.1%/year; 右: 0.0%/year) に比較して有意に大きかった (図 6)。統合失調型障害患者と健常者の間には有意な差はなかった。中および下側頭回の経時的变化には、3 群間で差はなかった。

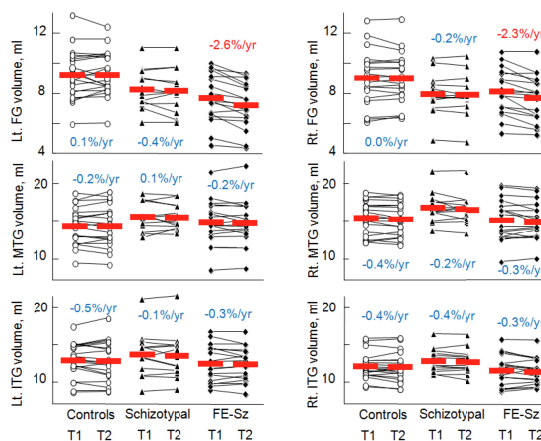


図 6

## VBM

年齢および頭蓋内容積を共変量として比較すると、FES 群の左前部帯状回の灰白質は、健常対照群より有意に減少していた(図7)。ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の比較では、灰白質密度に有意差を認めなかった。左前部帯状回の cluster の peak 座標における灰白質密度値の比較においても、FES 群では健常群より有意に低下していたが(図8)、ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の間には有意差はなかった。ARMS 群のうち、現在までに統合失調症の顕在発症が確認されている例が4名あり、それらの症例の左前部帯状回の灰白質密度値は減少している傾向がみられた(図8 印の症例)。

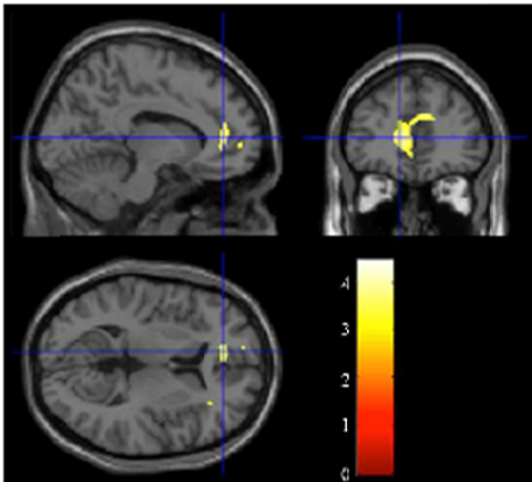


図7

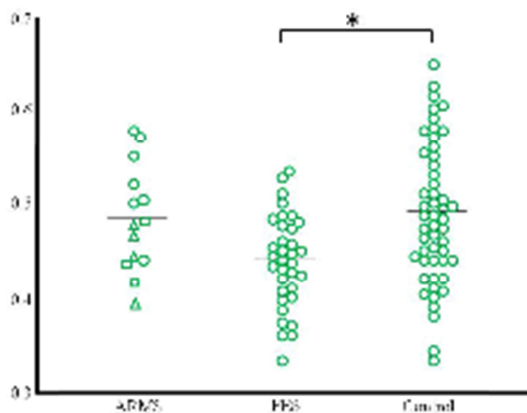


図8

## (2) 脳下垂体体積

ARMS 群、FES 群ともに、それぞれの健常対照群と比較して、脳下垂体体積が有意に増大していた(図9)。ARMS 群と FES 群の間には有意差はなかった。ARMS 患者の経過観察により、22名のうち5名に統合失調症が発症したが、発症に至った群(図9 矢印の症例)と発症していない群の間に有意差はなかった。

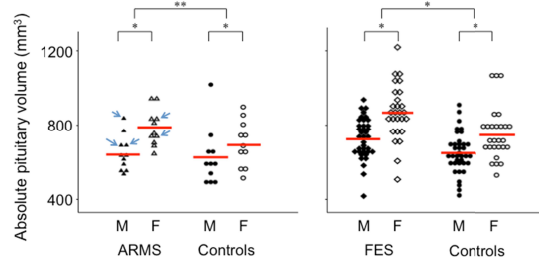


図9

## (3) 視床間溝および透明中隔腔

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。

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。

## (4) 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。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。

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。

#### D. 考察と結論

統合失調症の初回エピソードにおいて、前部帯状回の灰白質密度減少、紡錘状回の灰白質体積減少、脳下垂体の体積増大、AI の短縮、嗅溝の深さの減少が認められ、病初期において既に種々の構造変化が生じていることが確認された。AI や嗅溝の変化は早期の神経発達障害を示唆する所見だが、紡錘状回灰白質や脳下垂体体積、さらに AI の変化にも縦断的な進行が認められ、活発な経時的变化も生じていると考えられる。脳下垂体体積の増大は、ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の過活動を示唆する。なお、統合失調症と統合失調型障害は、統合失調症スペクトラムとして共通の形態異常を一部に有しているが、進行性の病的変化は統合失調症にのみ認められると考えられる。

本研究において、初回エピソードの統合失調症患者だけでなく、軽微な精神病症状を訴えて医療機関受診に至ったハイリスク患者にも、種々の脳構造変化が認められることが明らかになった。脳下垂体体積の増大や嗅溝の深さの減少は初回

エピソード患者と共通の所見であったが、後の精神病症状顕在化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。一方、前部帯状回の灰白質密度は、後に精神病床の顕在化に至った症例で初回エピソード患者と同様に減少しており、ハイリスク患者における顕在発症予測につながりうる臨床的意義を有する所見と考えられた。

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, Kunitomo S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in BCL9 gene and schizophrenia in a Japanese



- population: Association study, meta-analysis and cognitive functional analysis. *Journal of Medical Biochemistry* (in press)
- [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, Hirosawa 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
- [21] 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
- [22] Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 233-238, 2012
- [23] Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* 38: 552-560, 2012
- [24] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- [25] Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 84-87, 2012
- [26] Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S,



- Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- [27] Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
- [28] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
- [29] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H, Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., and Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 186: 23-27, 2011.
- [30] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [31] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.
- [32] Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
- [33] Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
- 【邦文雑誌】
- [34] 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
- [35] 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
- [36] 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
- [37] 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症を脳画像で診断するためのVBM. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 32: 41-47, 2012
- [38] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: アットリスク精神状態のMRI 研究. 臨床精神医学 41, 1421-1426, 2012
- [39] 中坪太一郎, 松岡理, 古市厚志, 今村理佐, 荒井宏文, 藪田歩, 松井三枝,

鈴木道雄, 倉知正佳: 統合失調症の認知機能障害に関するセッションを取り入れた家族心理教育の試み. 精神療法, 37: 89-95, 2011.

[40] 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東 徹, 樋口悠子, 鈴木道雄, 大森哲郎: 統合失調症認知評価尺度日本語版を用いた co-primary の測定. 日本神経精神薬理学雑誌, 31:259-62, 2011.

[41] 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 早期統合失調症と脳の形態変化. 精神科治療学, 26: 1421-1426, 2011.

[42] 鈴木道雄: 統合失調症の早期介入と脳画像診断. 日本精神科病院協会雑誌, 29 (別冊): 35-40, 2011.

[43] 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎: 統合失調症における脳の構造画像マーカー. 精神科, 18: 506-512, 2011.

[44] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. 日本生物学的精神医学会誌, 22: 15-20, 2011.

[45] 高橋 努, 鈴木道雄: 特集「精神科領域における画像診断の展望」統合失調症圏の MRI 研究. 最新精神医学, 16: 269-273, 2011.

#### 【書籍】

[46] 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

[47] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生: MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 126-136, 新興医学出版社, 東京, 2012

[48] 川崎康弘, 鈴木道雄: 頭部 MRI 画像における形態異常の簡便な評価法. 「精神

疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 18-25, 新興医学出版社, 東京, 2012

[49] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計: 構造 MRI 画像を用いた統合失調症の診断法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 7-17, 新興医学出版社, 東京, 2012

#### 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.
- [9] Furuichi A., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K., Tanino R., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Altered brain activation during self-referential processing in schizophrenia: an fMRI study. 20th European Congress of Psychiatry, 2012, 3, 3-6, Prague.
- [10] Kawasaki Y., Matsuda Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [11] Matsui M., Uematsu A., Tanaka C., Tanaka M., Noguchi K., Takahashi T., Nishijo H., and Suzuki M.: Age-related volumetric changes of hippocampus and amygdala from healthy infants to adults. International Neuropsychological Society 40th Annual Meeting, 2012, 2, 15-18, Montreal.
- [12] Matsuda Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal changes of white matter volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometric study. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Satellite Meeting, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [13] Suzuki M.: Changes in brain morphology in psychosis prodrome: towards identification of individual risk. International Symposium: Challenging Frontiers in Psychiatry: Searching biomarkers for prevention and etiological understandings in psychiatric disorders, 2012, 9, 8, Seoul.
- [14] Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., and Kurachi M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in the course of schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [15] Takahashi T., Nakamura K., Nishiyama S., Furuichi A., Ikeda E., Kido M., Nakamura Y., Noguchi K., Seto H., and Suzuki M. Increased pituitary volume in early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis. 2012, 10, 11-13, San

Francisco.

[16] Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., and Nakamura K.: Structural MRI-based classification of individual patients with schizophrenia: possible contributions to clinical diagnosis. In Symposium: Neuroimaging: The Portrait of Schizophrenia. The 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, 2011, 2, 12, Seoul.

[17] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29-6, 2, Prague.

[18] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Seto H., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. The 3rd World Congress of Asian Psychiatry, 2011, 7, 31-8, 4, Melbourne.

#### 【国内学会】

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] 樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 瀬尾友徳, 宮西知広, 鈴木道雄: アット・リスク精神状態と事象関連電位および認知機能の変化; 2 症例の検討. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.

[28] 樋口悠子, 住吉太幹, 宮西知広, 川崎康

- 弘, 鈴木道雄: 統合失調症および前駆期における事象関連電位. シンポジウム「精神疾患の予防と脳画像研究」. 第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [29] Itoh T., Seo T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y., and Sumiyoshi T.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 18, 愛知.
- [30] 中村主計, 高橋努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: At Risk Mental State (ARMS) の MRI による脳灰白質変化の検討. 第 7 回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [31] 中村祐美子, 高橋努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 川崎康弘, 野口京, 瀬戸光, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質脳溝脳回パターンの変化. 第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [32] 鈴木道雄: 統合失調症の病態と早期治療の重要性. サテライトシンポジウム: 統合失調症の再発予防のためのストラテジー. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [33] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「統合失調症と発達障害の脳画像研究」. 第 7 回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [34] 高橋 努, 木戸幹雄, 中村主計, 古市厚志, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 倉知正佳, 鈴木道雄: 慢性統合失調症患者における下垂体体積の縦断的 MRI 研究. 第 7 回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [35] Takahashi T., Malhi G.S., Wood S.J., Yucel M., Walterfang M., Suzuki M., Pantelis C. Insular cortex volume in bipolar I disorder. 第 34 回生物学的精神医学会, 2012, 9, 28-30, 神戸.
- [36] 高橋 努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 鈴木道雄: 早期精神病における下垂体体積. 第 16 回日本精神保健予防学会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [37] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 2011, 5, 21, 東京.
- [38] 鈴木道雄: ARMS への早期介入の問題点と展望. シンポジウム: At-Risk Mental State (ARMS) への早期介入: 乗り越えるべき課題. 第 6 回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌.
- [39] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第 107 回日本精神神経学会, 2011, 10, 26, 東京.
- [40] 高橋 努, 鈴木道雄: 精神疾患の脳形態. シンポジウム「精神疾患とイメージング解析」. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2011, 10, 27-29, 東京.
- [41] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「早期発見・早期支援に生物学的研究が果たす役割」. 第 15 回日本精神保健予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京.
- [42] 川崎康弘, 大濱弘光, 前田洋典, 三好俊太郎, 古市厚志, 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者を対象とした脳 MRI 画像の視覚的評価の試み. 第

31 回日本精神科診断学会，2011，11，  
18-19，松本．

[43] 中村主計，高橋 努，古市厚志，川崎  
康弘，鈴木道雄：初回エピソード統合  
失調症患者および at risk mental  
state(ARMS)の MRI による灰白質変化  
の検討．第 33 回生物学的精神医学会，  
2011，5，21-22，東京．

[44] 高橋 努，Wood S., Yung A.R., Soulsby B.,  
McGorry P.D., 鈴木道雄，川崎康弘，  
Phillips L.J., Velakoulis D., and Pantelis  
C.：精神病ハイリスク群における上側  
頭回体積変化．第 33 回生物学的精神医  
学会，2011，5，21-22，東京．

[45] 高橋 努，鈴木道雄，Zhou S.Y., 谷野亮  
一郎，中村主計，川崎康弘，古市厚志，  
木戸幹雄，瀬戸 光，倉知正佳：A  
follow-up MRI study of the temporal lobe  
structures in schizotypal disorder and  
first-episode schizophrenia. 第 6 回統合失  
調症学会，2011，7，18-19，札幌．

#### G. 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））  
（総合）研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕

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（NIRS）はうつ症状の鑑別診断補助として 2014 年 4 月に保険適応されたが、病状と NIRS との関連についての有用性を示した報告はなく、本研究ではうつ病の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

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

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

古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液（cerebrospinal fluid: CSF）中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。健常者を含む 39 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、健常者を除いた被験者において、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左背外側前頭前野を中心に有意な正の相関を示した。MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、背外側前頭前野における NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

A. 研究目的

光トポグラフィ検査は、2009 年 4 月に先進医療「光トポグラフィ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。しかし、病状の評価ツールとしての有用性の検討は十分とは言い難い。そこで、#1 大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

さらに、初診から双極性障害 (bipolar disorder: BP) の診断がされるまでに時間がかかることが指摘されている<sup>1)</sup>。Hirschfeld らによると、双極性障害と診断された患者 600 名中 411 名 (69%) が過去に異なった診断を受けおり、その 60% が大うつ病性障害であったとしている。さらに、双極性障害の 1/3 以上は診断されるまでに 10 年以上かかったと報告している。そこで、#2 気分障害を対象に、気質評価質問紙である Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire version 日本語版<sup>2)</sup> (TEMPS-A) を用いて気質と NIRS の関連を評価することを目的とした。この研究によって双極性障害の「早期」診断に貢献できる可能性がある。

さて、NIRS を用いた鑑別診断補助検査に有用なデータが報告され、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症 (Schizophrenia: Sc) における典型的な波形パターンが示された<sup>3, 4, 5, 6)</sup>。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<sup>7)</sup>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。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、2 年度目以降は #3 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 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

### (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中の患者であり、DSM-IV I 軸障害診断構造化面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1<sup>8)</sup>) によって MDD と診断された被験者 30 名、対照群として 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 (healthy control: HC) 30 名である。健常被験者の研究参加に関してはボランティアの協力を得て行った。本研究へ参加した被験者は全員右利きであった。MDD については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 を測定した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手



(Edinburgh Handedness inventory<sup>9)</sup>)、眠気 (Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS<sup>10)</sup>)、処方内容、処方量などの他に、臨床評価として、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test : JART<sup>11)</sup>)、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression:HAM-D<sup>12)</sup>) を用いた。

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。VFT 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)。

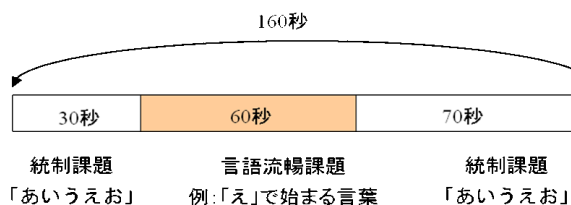


図 1 計測課題 (言語流暢性課題)

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 比) の低い CH を除去した上で、統計解析を行った。統計解析には 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。

## #2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

### (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中の患者であり、SCID-1<sup>8)</sup>によって MDD もしくは BP と診断された被験者 161 名である。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。

### (2) 方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS を測定した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手<sup>9)</sup>、SSS<sup>10)</sup>、処方内容、処方量などの他に、臨床評価として、JART<sup>11)</sup>、HAM-D<sup>12)</sup>、ヤング躁病評価尺度日本語版 (Young Mania Rating Scale: YMRS<sup>13)</sup>) を用いた。

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 oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb の変化量を計測した。計測課題は VFT を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。VFT 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)。

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 比) の低い CH を除去した上で、統計解析を行った。統計解析には 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。

### #3 CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連

#### 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 SCID-1<sup>8)</sup>によって MDD、BP、Sc と診断された被験者、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<sup>9)</sup>、SSS<sup>10)</sup>、JART<sup>11)</sup>、症状評価については、MDD および BP では HAM-D<sup>12)</sup>を、Sc については陽性・陰性症状評価尺度日本語版 (positive and negative syndrome scale: PANSS) 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 oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb の変化量を計測した。計測課題は VFT を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。VFT 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)。

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 (rho) 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。

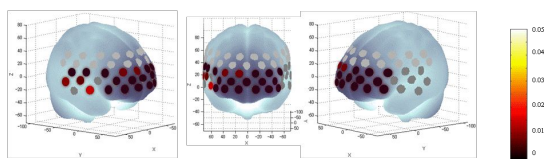
### C. 研究結果

#### #1 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

MDD30 例、HC30 例の NIRS 測定を行った。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。両群ともに 52CH 中、頭頂部に近い CH1 から CH21 は体動や髪の毛によるアーチファクトが混在していたため、今回の解析からは除外した。まずは両群の VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値を t

検定で比較したところ、多重比較 ( false discovery rate: FDR ) の補正後に 31CH 中 22CH で MDD 群は HC 群よりも有意に oxy-Hb 変化量が小さいという結果であった ( 図 2 )。

	MDD 群 (n=30)	HC 群 (n=30)	Group difference P value
年齢 (歳)	36.7 ± 11.6	35.1 ± 9.4	.871
性差 (女/男)	16 / 14	16 / 14	1.000
Edinburgh handedness inventory (%)	92.9 ± 9.7	92.0 ± 11.5	.753
発症年齢 (歳)	30.9 ± 10.8	-	-
罹病期間 (年)	5.8 ± 4.1	-	-
治療期間 (年)	5.0 ± 3.6	-	-
GRID HAM-D21 総得点	16.7 ± 4.8	-	-
推定知能 (病前)	105.7 ± 9.5	105.9 ± 8.3	.953
眠気	3.3 ± 1.1	2.9 ± 0.9	.104
GAF	57.6 ± 9.3		
治療			
Imipramine equivalent dose (mg / day)	141.9 ± 127.6	-	-
Diazepam equivalent dose (mg / day)	8.5 ± 11.6	-	-

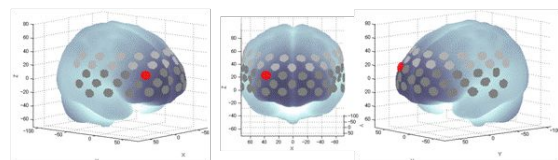


● P > 0.05 ● Excluded channels

図 2. P-value significance map of t-tests for oxy-Hb increases. MDD vs HC.

ついで HAM-D 得点との比較であるが、HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値との相関を Spearman の順位相関

( rho ) を用いて行ったところ、FDR 補正後に CH25 において有意に負の相関を示した ( 図 3; rho = -0.56, P = 0.002 )。



● P < 0.01 ● P > 0.05 ● Excluded channels

図 3. The 25CH showed a significant correlation between oxy-Hb changes and HAM-D21 total score after FDR correction.

## #2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

気分障害患者 161 名の測定を行った。軽躁状態、寛解状態を除外するため YMRS に関しては Berk らの報告をもとに 4 点以上、HAM-D17 総得点に関しては 8 点未満を除外した。さらに TEMPS-A を用いて気質を発揚、循環、焦燥、抑うつ、メランコリー気質の項目で評価した。この結果をもとに、双極スペクトラム障害の概念による分類を試みた。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 2 に示す。結果、BP-II が 29 名と BP-II+1/2 が 38 名、BP-III が 5 名、MDD が 8 名であった。BP-1/2、BP-I、BP-IV、BP-V は被験者数が少ないため今回は明示しない。BP-II、BP-II+1/2、BP-III、MDD の NIRS 波形をそれぞれ図 4~7 に示す。いずれの群も

HAM-D17 総得点から、中等症の抑うつ状態であることが分かる。その他、人口統計学的、臨床背景には BP-II+1/2 群がやや抑うつ状態が重く、女性が多い傾向があった。推定知能や GAF はほぼ同程度という結果であった。BP-III 群および MDD 群は被験者数が少ないため結果の解釈は限定的であるが、それぞれの NIRS 波形を比較すると、BP-II 群と MDD 群は先行研究<sup>3,4)</sup>と同様の波形を示していたが、BP-II+1/2 群、BP-III 群に関しては SCID1 による DSM-IV-TR での診断は BP ではないが NIRS 波形はいわゆる BP パターンとなっていた。BP パターンの判別に重要な重心値は BP-II+1/2 群、BP-III 群ともにいずれのチャンネルも 50~60 秒の範囲となっていた。

表 2 被験者の人口統計学的、臨床背景 (気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連)

	BP-II (n=29)	BP-II+1/2 (n=38)	BP-III (n=5)	MDD (n=8)
年齢 (歳)	36.7±10.9	38.5±13.2	44.0±7.7	47.3±14.3
性差 (女/男)	11 / 18	12 / 26	3 / 2	4 / 4
GRID HAM-D17 総得点	12.6±6.2	15.9±7.4	11.9±6.8	13.5±8.6
推定知能 (病前)	106.4±11.7	101.7±13.3	102.1±10.1	97.3±8.7
GAF	55.2±8.3	53.0±7.5	55.6±9.7	55.0±10.3

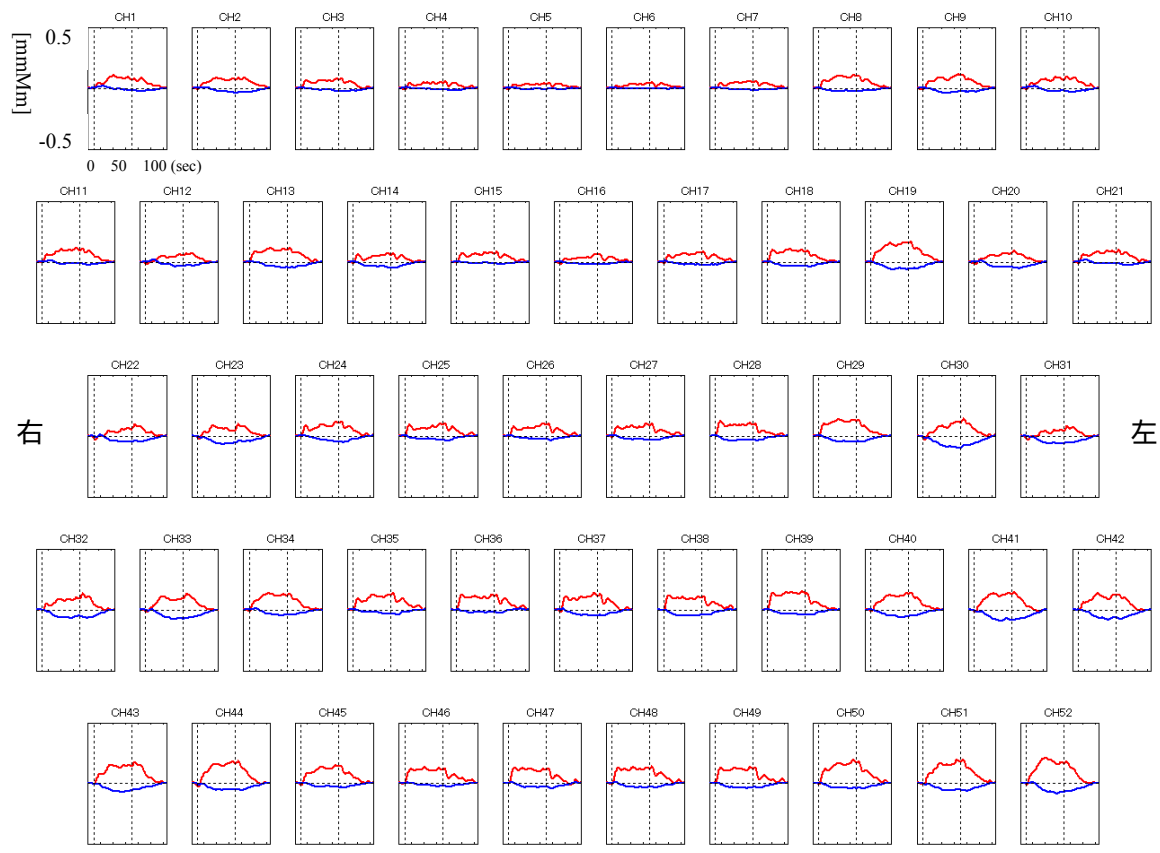


図4 BP-II (n=29) 群の加算平均波形 赤：oxy-Hb、青：deoxy-Hb

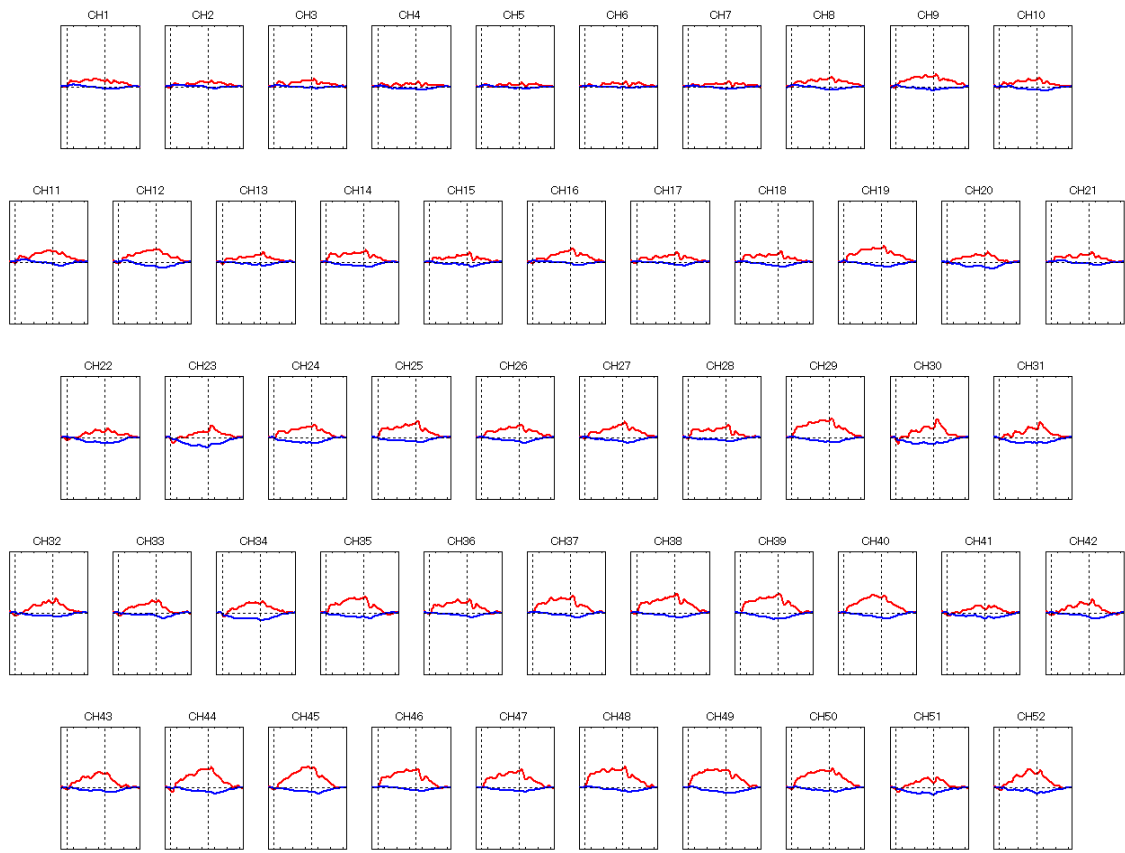


図5 BP-II+1/2 (n=38) 群の加算平均波形 赤：oxy-Hb、青：deoxy-Hb

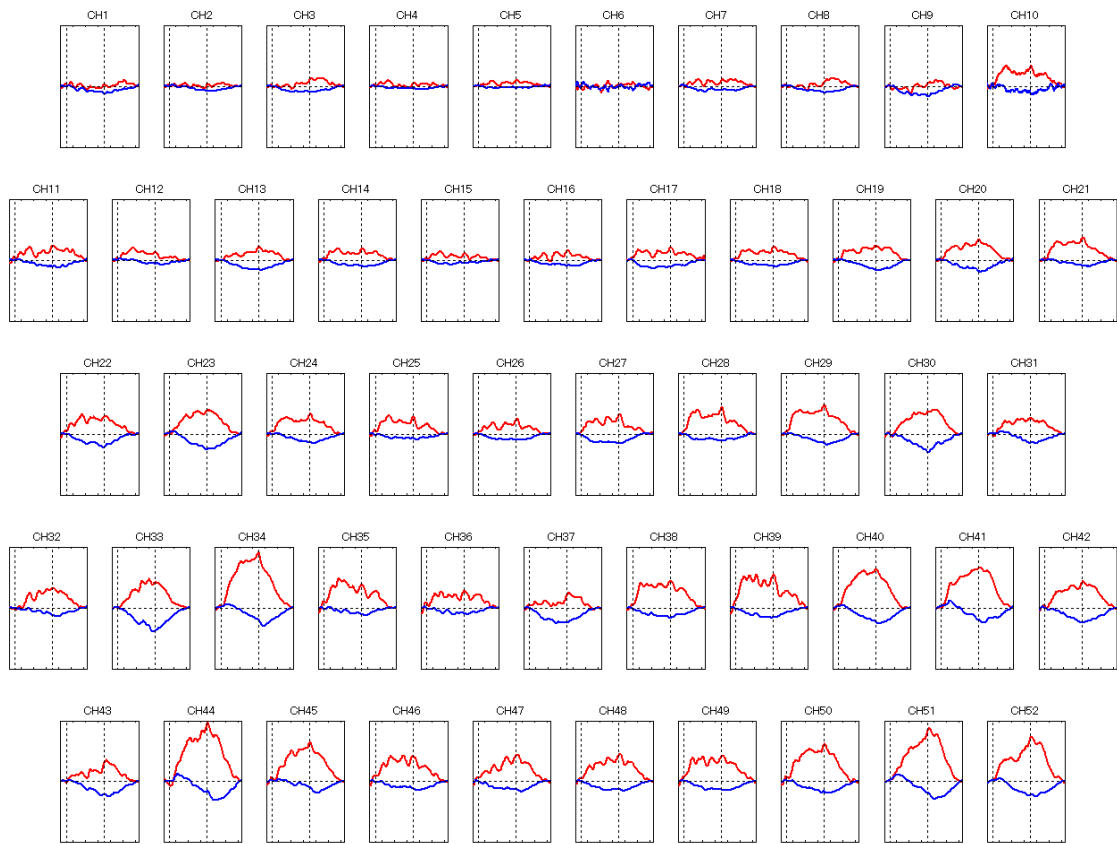


図 6 BP-III (n=5) 群の加算平均波形 赤：oxy-Hb、青：deoxy-Hb

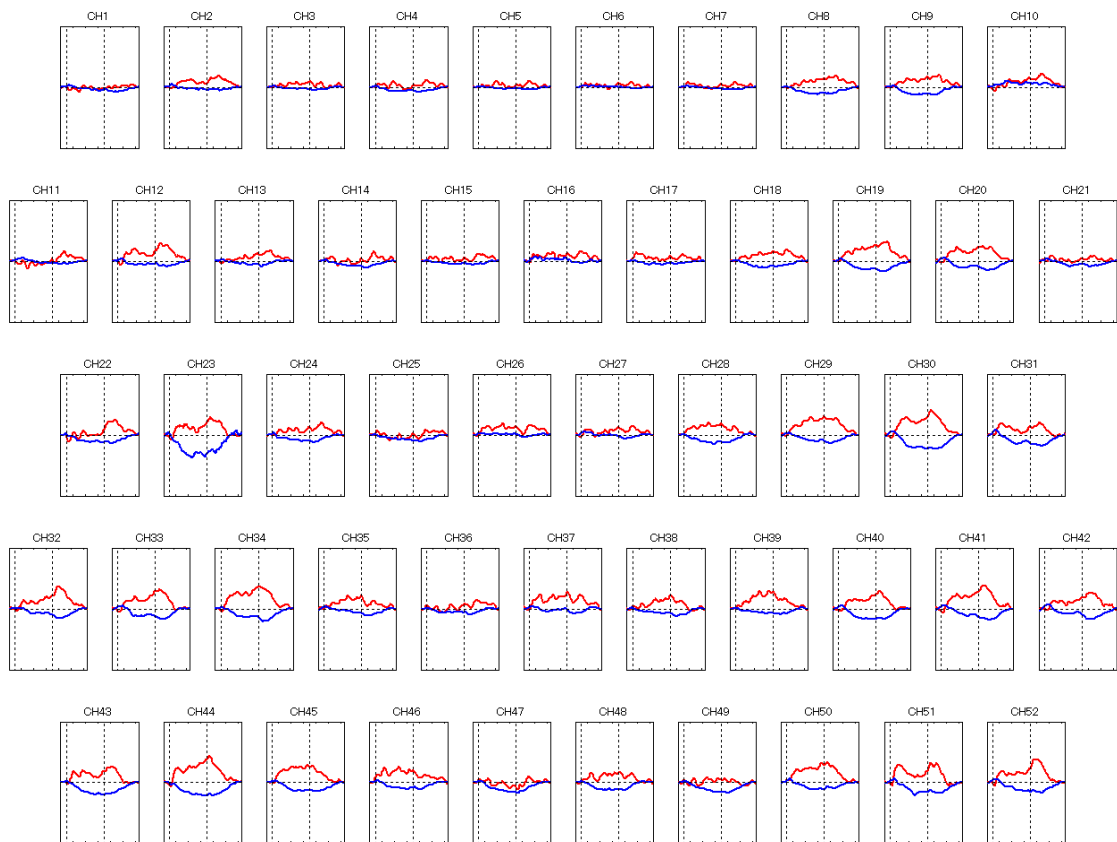


図 7 MDD (n=8) 群の加算平均波形 赤：oxy-Hb、青：deoxy-Hb

### #3 CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連

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)。

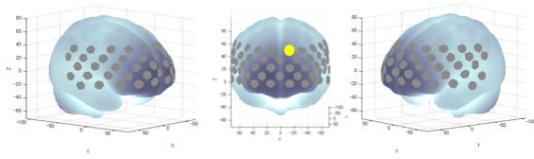


図 1. HC を除く全被験者の HVA と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05, r = 0.37$

MHPG とは CH6, 7, 13, 23-24, 26, 28-29, 37, 39, 45-46, 49 で有意に正の相関 ( $0.38 \quad r \quad 0.53$ ) 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 ( $0.47 \quad r \quad 0.53$ ) 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。

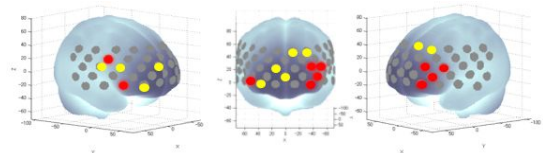


図 2. HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05, 0.47 \quad r \quad 0.53$

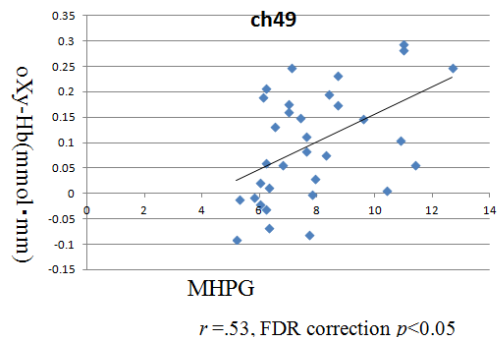


図 3 Ch49 における HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関



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)。

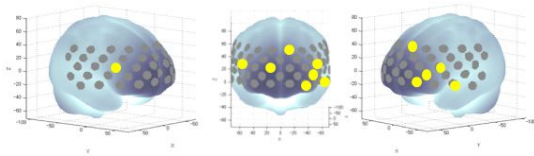


図 4. HC を除く全被験者の 5-HIAA と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05$ ,  $0.35 < r < 0.45$

#### D. 考察

##### #1 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

まずは、MDD 群と HC 群との比較であるが、MDD 群は HC 群よりも VFT 中の oxy-Hb 変化量が有意に小さいという結果が得られた。この結果は先行研究<sup>3, 4, 5, 14</sup>)と同様の結果であり、その後の病状評価へ解析を進めることができる。

HAM-D21 総得点と oxy-Hb 平均値との関連であるが、CH25 において FDR 補正後に有意に負の相関を示した。すなわち、HAM-D21 総得点が高いほど VFT 中の oxy-Hb 平均値は小さくなるという結果であり、重症度を反映していることが示唆された。CH25 は概ね右背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) に相当する<sup>15</sup>)。結論は一致していないものの、Bench ら<sup>16</sup>)や Mayberg ら<sup>17</sup>)は DLPFC の血流が病状を反映しているという報告をしており、今回の結果を支持する先行研究である。

今回の結果は、サンプル数や評価方法、薬物療法の影響など、結果の評価は限定的ではあるが、MDD の病状評価への応用の可

能性が示唆された。

##### #2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

DSM-IV-TR での診断は MDD となるが、臨床的には非定型の特徴や家族歴、若年発症、罹病期間の長さ、症状の急速悪化、反復性のエピソード、何種類もの抗うつ薬に反応しない経過など、双極性障害に注意すべき項目を挙げた。今回の結果は、循環気質者のうつ病 (BP-II 1/2) と双極 II 型障害との関連についてという診断学的な問題だけでなく、後藤・寺尾による双極スペクトラム障害に該当する患者は SSRI よりも lithium による寛解率の法が高い傾向にあったという報告<sup>18</sup>)からも、薬剤の選択という治療の側面においても重要な意義を持つと思われる。

NIRS と双極スペクトラムとの関連を示した報告はこれまでになく、今後、被験者数を増やし、その後の経過を調査することで双極性障害の早期診断の可能性を検討したい。

##### #3 CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連

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<sup>19, 20, 21, 22, 23, 24</sup>)。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<sup>19, 20, 21, 22, 23, 24</sup>)。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<sup>19, 20, 21, 22, 23, 24</sup>)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<sup>17)</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>27, 28, 29, 30)</sup>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<sup>31)</sup>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。

## E . 結論

MDD の病状の判定への有用性が示唆された。また、NIRS を用いた双極性障害の早期診断の可能性が示唆された。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、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) Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 161-174.
- 2) Matsumoto S, Akiyama T, Tsuda H, Miyake Y, Kawamura Y, Noda T, Akiskal KK, Akiskal HS. Reliability and validity of TEMPS-A in a Japanese non-clinical population: application to unipolar and bipolar depressives. *Journal of Affective Disorders* 2005; 85: 85-92.
- 3) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 501-511.
- 4) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 5) 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.
- 6) 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.
  - 7) Cui X, Bray S, Bryant DM, et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage* 2011; 54: 2808-2821.
  - 8) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. New York: American Psychiatry Press, 1995.
  - 9) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113.
  - 10) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
  - 11) 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).
  - 12) 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.
  - 13) Berk M, Ng F, Wang WV, Calabrese JR, Mitchell PB, Malhi GS, Tohen M. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008; 106: 153-158.
  - 14) Herrmann MJ, Ehrlis AC, Fallgatter AJ. Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 16: 170-175.
  - 15) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007; 34:1506-1518.
  - 16) Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological medicine* 1995; 25: 247-251.
  - 17) Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine* 1994; 35: 929-934.
  - 18) 後藤慎二郎, 寺尾岳. 双極スペクトラム障害の治療. *精神科* 2009; 14: 280-284.
  - 19) Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B, et al. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 201-219.
  - 20) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and

- monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
- 21) 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.
- 22) Swann AC, Secunda S, Davis JM, et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 396-400.
- 23) 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.
- 24) Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, et al. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 112-118.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32)

F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Kaido T, Noda T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Nakai T, Nabatame M, Tani M. (2011) Titanium alloys as fixation device material for cranioplasty and its safety in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 27(1):e27-8.
- [2] Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y,

- Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T. (2012) Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 46(7):905-12.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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]
- [8] 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] 山田麻紀, 岡崎光俊, 斉藤聖, 二村園恵, 長房裕子, 野田隆政 (2011) 躁病エピソードを呈し炭酸リチウムが効果的であったてんかん患者の2症例. *精神科治療学*, 26(2): 227-233.
- [2] 野田隆政, 安藤久美子, 平林直次, 大森まゆ, 黒木規臣, 岡田幸之 (2012) 医療観察法におけるECTのインフォームド・コンセント (I.C.) の再検討. *精神神経学雑誌 (総会特別号)*, 107<sup>th</sup>: SS385-SS390.
- [3] 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.
- [4] 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, 山村隆 (2011) 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis:MS) でみられる精神症状 うつ症状を中心に. *総合病院精神医学*, 2011.11; 23:

S70.

- [2] 野田隆政 (2011) 光トポグラフィーによるうつ病診断補助の現状. *Depression Frontier*, 9(2): 94-101.
- [3] 野田隆政 (2011) 精神疾患の生物学的マーカー 精神疾患の診断ツールとしての NIRS 測定. *月刊精神科*, 18(5): 528-534.
- [4] 野田隆政 (2011) 気分障害 季節の変わり目の出現しやすいうつ病の診断と治療 気分障害研究の最前線 光トポグラフィー検査の有用性. *カレントセラピー*, 29(3): 227-231.
- [5] 野田隆政, 花川隆, 守口善也, 中込和幸 (2012) NIRS-fMRI 同時計測. *臨床神経生理学*, 40(5): 355.
- [6] 花川隆, 野田隆政, 守口善也, 中込和幸 (2012) NIRS と fMRI の同時計測による NIRS 信号解釈の深化. *日本生物学的精神医学会誌*, 23: 123.
- [7] 野田隆政, 中込和幸 (2012) 光トポグラフィー外来. *日本生物学的精神医学会誌*, 23: 124.
- [8] 安藤久美子, 野田隆政 (2012) 成人の精神科臨床から見えてくる発達障害 統合失調症様症状を示す自閉症スペクトラムの成人例. *精神科治療学*, 27(5): 579-584.
- [9] 白戸あゆみ, 市川亮, 今岡岳史, 野田隆政, 岡崎光俊 (2012) 若年発症の統合失調症として治療されてきたが, トraumに焦点を当てた治療により著効がみられた強迫性障害の 1 例. *精神神経学雑誌*, 114(2): 181.
- [10] 野田隆政, 中込和幸 (2012) シンポジウム 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー. *認知神経科学*, 14(1): 35-41.
- [11] 野田隆政, 松崎朝樹, 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.
- [12] 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, 松田太郎, 蟹江絢子, 安藤久美子 (2012) 頭蓋内疾患によるせん

妄. 八田耕太郎・岸泰宏 (編)「ICU で出会うせん妄の診かた」, 中外医学社, 東京, pp20-32 .

- [2] 野田隆政 (2012) 精神症状. 村田美穂 (編)「やさしいパーキンソン病の自己管理 (改訂版)」, 医薬ジャーナル, 大阪, pp31-36 .
- [3] 野田隆政, 安藤久美子, 清水悠 (2012) 精神症状への対応. 山村隆 (編)「多発性硬化症 (MS) 診療のすべて」, 診断と治療社, 東京, pp91-98 .
- [4] 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 .
- [5] 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

##### 【国際学会】

- [1] Yokoyama S, Noda T, Koseki S, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Nakazawa K, Ito D, Suyama H, Suzuki S: The relationship between frontal and temporal activation and automatic thoughts: Multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. 3rd Asian Cognitive Behavior Therapy Conference, Korea, 2011.7.14.
- [2] Nakazawa K, Noda T, Nakagome K, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Yamamura T: Relationships among depression, anxiety, and automatic thoughts in Multiple Sclerosis. 3rd Asian Cognitive Behavior Therapy Conference. Korea, 2011.7.14.

##### 【シンポジウム】

- [1] 野田隆政:近赤外線光トポグラフィー (NIRS)を用いた気分障害の診断補助と病状評価. 国立精神・神経医療研究センター 山梨大学合同シンポジウム, 山梨, 2011.11.28.
- [2] 野田隆政, 中込和幸: 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー. 第16回認知神経化学学会学術大会シンポジウム福岡, 2011.10.23.
- [3] 野田隆政・山村隆: 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis:MS) でみられる精神症状 - うつ症状を中心に. 第24回日本総合病院精神医学会総会シンポジウム, 福岡, 2011.11.25.
- [4] 野田隆政・平林直次・安藤久美子・大森まゆ・黒木規臣: 医療観察法におけるECTのインフォームド・コンセント. 第107回日本精神神経学会学術総会シンポジウム, 東京, 2011.10.26.
- [5] 野田隆政, 松田太郎, 功刀浩, 吉田寿美子, 中込和幸, 樋口輝彦: 気分障害における認知機能障害の臨床的意義, 第9回日本うつ病学会総会, 東京, 2012.7.27.
- [6] 野田隆政・花川隆・守口善也・中込和幸: NIRSを用いた精神疾患研究 NIRS-fMRI同時計測. 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2012.11.8.
- [7] 野田隆政・中込和幸: NIRSの基礎と限界 - 症例を中心に光トポグラフィー外来 -. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012.9.28.
- [8] 野田隆政, 中澤佳奈子, 市倉加奈子, 新明一星, 堀越勝, 有馬邦正, 伊藤弘人: 身体疾患患者のメンタルヘルスケア: 神経疾患領域におけるメンタルヘルスケア. 第19回日本行動医学会学術総会, 東京, 2013.3.9.
- [9] 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] 横山仁史・野田隆政・小関俊祐・国里愛彦・伊藤大輔・巢山晴菜・杉村有司・石原奈保子・清水悠・中澤佳奈子・鈴木伸一: 自動思考と客観的および主観的うつ症状との関連 多チャンネルNIRSを用いた検討. 第37回日本行動療法学会, 東京, 2011.11.28.
- [2] 滝沢龍, 福田正人, 川崎真護, 笠井清登, 三村將, 中込和幸, 朴盛弘, 野田隆政, 丹羽真一, 岡崎祐士: うつ症状を呈する統合失調症・気分障害の鑑別診断補助の試み - 光トポグラフィーを用いた臨床検査の実用化の検討. 第7回日本統合失調症学会, 名古屋, 2012.3.16.
- [3] 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: 多発性硬化症でみられる精神症状 - うつ症状を中心に -. 第8回MSフォーラム, 東京, 2011.12.11.
- [2] 野田隆政: 電気けいれん療法. 平成23年度精神科薬物療法認定薬剤師講習会, 東京, 2011.11.6.
- [3] 野田隆政: 気分障害の診断-NIRSの話題を含めて. 第3回立川ABILIFY講演

会, 東京, 2012.11.12

- [4] 野田隆政: プライマリー医におけるうつ病の初期治療・診断. 小平市医師会学術講演会, 東京, 2012.4.18.
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 野田隆政: 精神疾患の基礎知識、診断と治療. 精神疾患早期発見・早期対応推進研修, 練馬区医師会, 東京, 2013.3.9
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 野田隆政: ECT の効果と適応. 精神科地域医療連携の会.2013.3.17.
- [11] 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
- [12] 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/mtprone/ws/1401/1401010.html>, 2014.1.7

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

### 〔分担研究課題〕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

精神疾患患者の NIRS 所見の背景にある脳構造変化を明らかにするため、MRI を用いた全脳の客観的脳容積評価手法を応用し、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

##### (1)精神疾患研究における脳画像検査の役割

精神疾患の診療における脳画像検査はこれまで脳器質性精神疾患の除外を目的とすることが多かったが、最近では画像検査装置や撮像法、さらに画像取得後の解析手法の発展などによって、その役割が次第に大きくなってきている。特に MRI において、Voxel-Based Morphometry (VBM) とよばれる全脳の自動容積解析手法が発達し、客観的な脳容積の評価手法として精神疾患領域においても広く研究に利用されている。また、これまで施設間でのデータ共有には、MRI 装置ごとの物理的特性、電磁波の照射タイミングや計算アルゴリズムの違いなどに由来す

る画像特性の差等の困難があったが、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) などの大規模な脳画像多施設研究が進み、撮像方法の標準化や MRI 装置間の画質のばらつきを低減するための画像後処理技術の開発が行われるようになり、3次元 T1 強調画像を中心に画質の均てん化が進んでいる。これら解析法の発展や撮像法の標準化などを背景に、コンピュータを用いた画像解析は今後ますます重要性を増していく事は間違いない。

##### (2)VBM による個別自動脳容積解析とソフトウェア化

VBM は 1995 年に始めて統合失調症を対象とした研究に用いられて以来、認知症を対象としたものやその他数多くの研究で利用されその有用性を示してきた。



VBM 研究では通常、疾患群と健常群の群間差が検討されてきたが、予め健常者のデータを蓄積して正常データベースを構築することにより、個別症例の解析を行う事も可能である。近年では多施設脳画像研究などによって撮像法の標準化が図られ、異なった施設・MRI 装置で撮像した画像データをまとめて解析する事ができるようになってきている。この画質の均てん化により装置間の画質の差が少なくなれば、一度正常データベースを構築すれば複数の施設でそれを共有する事ができ、診断補助ツールとしての有用性が大きく高まる。国内では既に、VBM の個別解析手法の応用としてアルツハイマー病の早期診断補助ツールがソフトウェアパッケージとして開発されており、一般公開はされていないが現在 1000 以上の病院で日常的に使用されている。

うつ病や統合失調症などにおいても近年 VBM 研究が広く行われており、海馬や扁桃核、上側頭回や前頭葉などの萎縮部位の報告がなされ、その有用性が示されている。しかし、これらの研究はやはりグループ間の差を解析したものであり、個別解析は殆どなされていない。また、これまでにうつ病や統合失調症など精神疾患を広くカバーした診断補助ツールとして開発された解析ソフトウェアは存在しない。したがって本研究では、精神疾患患者の NIRS 所見の基盤にある脳形態変化を個別に詳細に解析するため、VBM 手法を利用した精神疾患診断補助ツールをソフトウェアプログラムとして開発する事を目的とした。

## B. 研究方法

### (1)ソフトウェア概要

個別 VBM 解析をソフトウェア化するため、ロンドン大学で開発されている脳画像処理パッケージの Statistical Parametric Mapping (SPM) をベースに用いた。SPM は世界中で最も広く使用されている脳画像解析パッケージであり、行列演算ソフトウェアの MATLAB 上で動作する。本研究では開発するプログラムをウェブ上で公開し広く研究者に利用してもらう事を目的として、プログラムは SPM からグラフィカルユーザインターフェース (GUI) を通じて簡便に実行できる形式の SPM 向けツールボックスとして実装することとした。

### (2) ソフトウェア実装

VBM の解析手順にはいくつかのバリエーションがあり、今後も SPM のバージョン更新や新規の画像処理アルゴリズムの開発に伴い、処理手順が随時更新・改良されていく事が予想される。したがって本研究では、VBM の前処理部分は SPM の既存機能を利用し、正常データベース構築、ボクセル単位の統計解析および解析結果のレポート機能を実装したソフトウェアプログラムを作成した。

正常データベースの構築について、一般的な手法では予め正常群の平均値と標準偏差を標準座標系に定義した 3 次元画像の各画素 (ボクセル) 値として保存しておき、解析対象者の個人の値とこれと比較して  $z$  スコアを算出する手順がとられる。この手法は脳体積個人解析の最も標準的で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るため、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。

ソフトウェアはSPMバージョン8とツールボックスの関数群を利用しながら独自のプログラムを加えて開発を行った。

### 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。

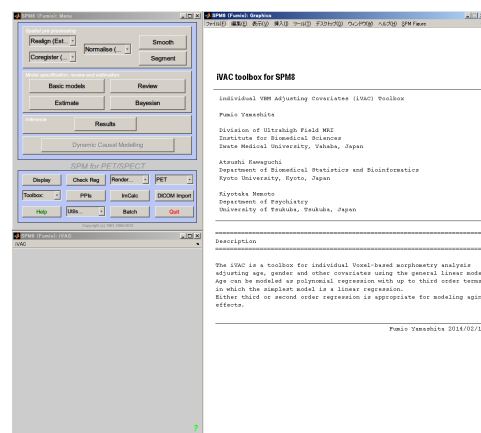


図1. プログラムの起動画面

F:\spm8\toolbox\IVAC\002\_S\_0819\_T8M\_AD\_15T\_1\_SC.nii  
z\_s8mDwpr1ADN11\_002\_S\_0819\_T8M\_AD\_15T\_1\_SC.nii

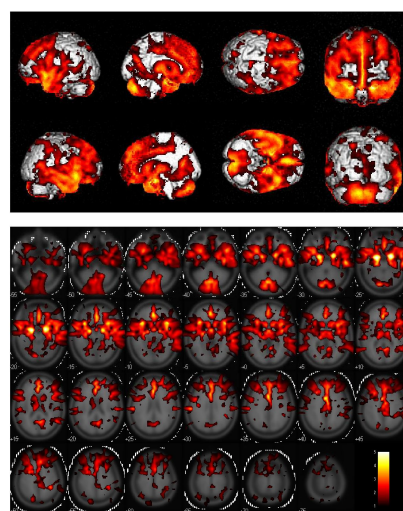


図2. 解析レポート例

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/conten>

ts/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。

#### E. 結論

NIRS 所見の背景にある脳形態変化を抽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。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【英文雑誌】

- [1] Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K (2012) Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry. *Magn Reson Med Sci*, 11(1): 27-34.
- [2] Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K. (2012) Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method. *Korean J Radiol*, 13(4):391-402.
- [3] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. (2012) Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8

plus diffeomorphic anatomic registration  
through exponentiated lie algebra  
improves the diagnosis of probable  
Alzheimer Disease. *AJNR Am J  
Neuroradiol*, 33(6):1109-14.

- [4] 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.
- [5] 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】

- [6] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生 (2012) MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.126-136.

#### 2. 学会発表

なし

#### 3. その他

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕脳画像検査の臨床応用の可能性についての研究

分担研究者 大浜俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構・准教授）

### 研究要旨

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

統合失調症患者群、双極性障害患者群、健常者群の脳構造の比較では、関心領域の体積と大脳皮質厚を用いることにより初発統合失調症患者と健常者は判別率が男性で 87%、女性で 81%であった。また、統合失調症患者群と双極性障害患者群の大脳皮質厚と皮質下関心領域の体積をそれぞれ健常者群と比較すると、両疾患でいくつかの共通した変化が見られたが、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると、統合失調症患者群で脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少などが見られた。これらの結果から、関心領域の体積や大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用でききる可能性が示唆されたが、統合失調症と双極性障害の鑑別診断のためには疾患特異的な変化に注目した研究だけでなく、両疾患を直接比較した研究による知見が必要であることが明らかになった。

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害を対象とした脳機能の疾患横断的研究では、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価、検査時の PANSS を用いた状態像の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。双極性障害の状態像に注目した検討では、軽躁状態の方が抑うつ状態よりも語流暢性課題中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がそうでない時よりも脳活動の賦活が大きくなることが確認され、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、双極性障害患者と大うつ病性障害患者を対象として、測定間隔を約 6 か月間に統制した条件下で NIRS 波形と社会適応の変化を縦断的に検討した研究では、語流暢性課題中の脳活動の賦活の大きさの縦断的な変化と社会適応の変化の間に正の相関が見られ、NIRS 波形の縦断的な変化が社会適応の生物学的な指標となる可能性が示唆された。

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

#### A. 研究目的

NIRS が先進医療として承認されてから

は診断補助として NIRS が用いられるようになってきているが、依然として CT、MRI、SPECT などの脳画像検査は脳器質性精神

疾患を除外することを目的として実施されることが多く、精神疾患の診断と治療はほとんどの場合が主治医の臨床的な診立てに基づいて行われている。

近年の脳画像検査法やデータ解析法の進歩によって、これまでとはとらえることができなかつた微細な所見を検査することができるようになり、統合失調症や感情障害などの精神疾患において健常者と比較して脳構造や脳機能に変化が見られることが少なからず報告されている。しかしながら、脳画像研究で得られる所見は群間比較における有意差として認められるものであるため、健常群や他の精神疾患群との重なりが多い。そのため、臨床場面では個々の症例について画像研究で報告されているような所見が確認できても、そのままでは診断や治療に応用することはできないというのが現状である。

脳画像検査の診療における有用性としては、診断が確定していない時点での補助検査としての利用、精神疾患の診断が確定したうえで病態の進行（臨床病期）を検討するための目安としての利用、治療効果や回復を判定する指標としての利用、それらのことを通じて当事者や家族が病気や障害を受け止めたうえで主体性と能動感をもって医療や福祉に臨むことを推進するための利用、などが考えられる。これらのうち に寄与する知見を得ることを目的として第 1 年度と第 2 年度は MRI 画像を用いた精神疾患の脳構造の検討、第 3 年度は NIRS を用いた脳機能の検討を行った。また、 と に寄与する知見を得ることを目的として第 3 年度は NIRS を用いて脳機能の治療過程に

おける変化を縦断的に追跡するとともに臨床症状や社会適応の変化との関連を検討する研究を行った。

## 1. MRI を用いた統合失調症、双極性障害、健常者の脳形態の比較

### B. 研究方法,

対象は東京都立松沢病院の外来/入院患者と比較対照となる健常者である。

本研究は東京都立松沢病院の研究倫理審査会において承認を得て行っており、実施にあたってはあらかじめ書面による同意を得た者のみを対象者としている。

MRI を用いた測定では、Philips1.5T スキャナーで 1mm 厚の T1- 3D 撮像を行った。得られた MRI 画像は、Linux workstation 上で Freesurfer (version4.5) を用いて自動処理 (Recon-all) した。Topological Error は手動的に修正を行った。

### 脳形態 MRI を用いた初発統合失調症患者と健常者の判別についての検討 [ 第 1 年度 ]

初発統合失調症患者群 (N=52) と健常者群 (N=40) に対して Freesurfer を用いて解析を行った。Freesurfer により大脳皮質は左右それぞれ 32 の関心領域に自動分画され、それぞれの体積や大脳皮質厚が算出される。こうして得られた関心領域の体積および大脳皮質厚を判別関数に用いて解析することにより、初発統合失調症患者と健常者の判別がどの程度可能か検討した。症例は 2 群にわけ、1 群は訓

練コホート（判別関数を作成）もう一群は検証コホート（訓練コホートの関数を適用）とした。

## 双極性障害、統合失調症の大脳皮質厚と皮質下における関心領域体積についての検討【第2年度】

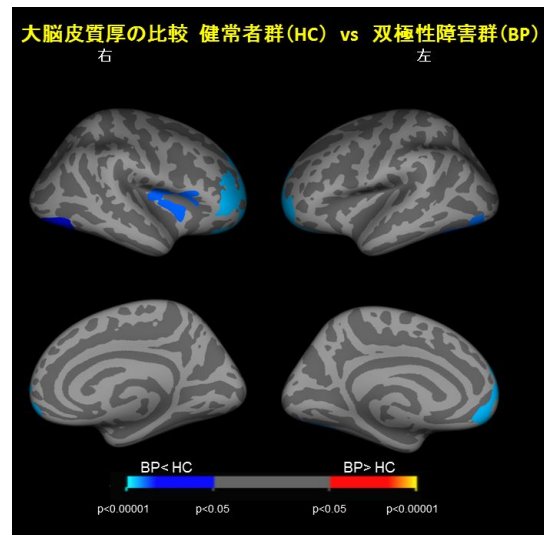
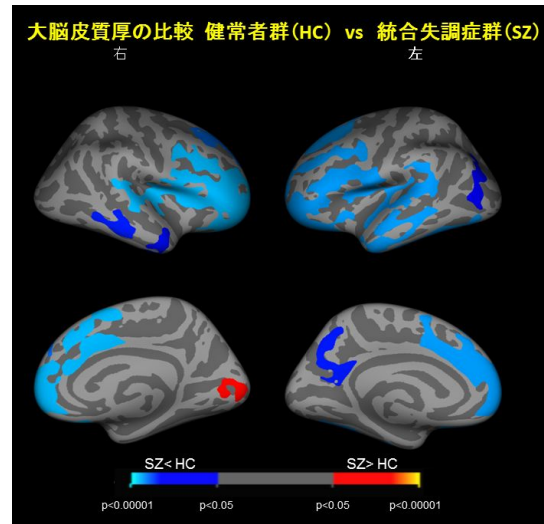
統合失調症患者群（N=20）、双極性障害患者群（N=15）、健常者群（N=20）に対して大脳皮質厚と皮質下における関心領域体積の解析を行った。大脳皮質厚の比較では、Freesurfer の一般線形モデルを用いた。性、年齢を Nuisance Factor として調整し、統合失調症患者群対健常者群、双極性障害患者群対健常者群、統合失調症患者群対双極性障害患者群の比較を行った。多重比較の補正は Monte-Carlo Simulation を用いた(Threshold:P<0.05)。また、皮質下における関心領域の比較では性、年齢、頭蓋内容積（ICV）を共変量とした共分散分析で比較を行った。

### C. 研究結果

脳形態 MRI を用いた初発統合失調症患者と健常者の判別では、初発統合失調症患者と健常者の判別率の比較で検証コホートの判別率は男性で 87%、女性で 81%であった。

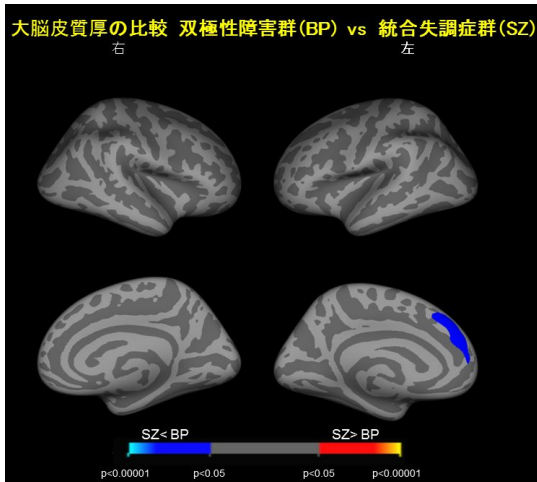
双極性障害、統合失調症の大脳皮質厚については、健常者群と比較した際に統合失調症患者群では前・側頭部を中心に広範囲に及ぶ大脳皮質厚の減少が見られ、双極性障害患者群ではより限局されるが、

下前頭回や眼窩前頭皮質、島回など、統合失調症患者群と共通した部位で大脳皮質厚の減少を認めた。

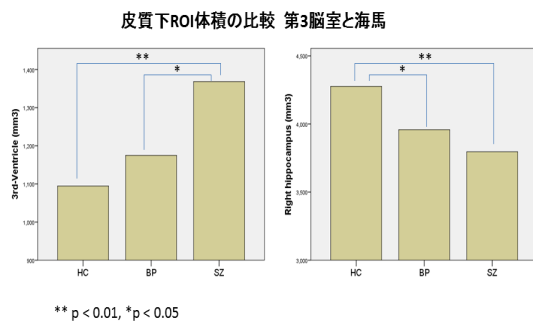


統合失調症患者群と双極性障害患者群の比較では内側上前頭回で大脳皮質厚の有意差（統合失調症患者群 < 双極性障害患者群）が見られたが、比較的小さな Cluster であった。





一方、皮質下の構造では、統合失調症患者群では視床、海馬、扁桃の体積減少など多くの変化が見られ、統合失調症患者群では双極性障害患者群と比較して有意な脳室の拡大が見られたのに対して、海馬の体積減少は統合失調症患者群と双極性障害患者群の両方で見られた。



## D. 考察

脳形態 MRI を用いた初発統合失調症患者と健常者の判別については、関心領域の体積と大脳皮質厚の組み合わせで初発統合失調症患者と健常者を比較的高い割合で判別することができたことから、MRI 画像の自動解析によって得られるデータ

が統合失調症の早期診断に役立つ客観的な生物学的指標となり得ることが示唆された。

双極性障害と統合失調症の大脳皮質厚については、本研究で統合失調症患者群と双極性障害患者群で共通した脳構造の変化（下前頭回や眼窩前頭皮質、島回における大脳皮質厚の減少と海馬体積の減少）が見られた点は、統合失調症と双極性障害が共通した genetic roots を有すると報告している近年の研究と矛盾しない。その一方で、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少などが見られ、脳構造の変化が統合失調症患者群の方が双極性障害患者群よりも大きかったことから、両疾患の鑑別に脳画像解析で得られる関心領域の体積や大脳皮質厚などのデータが応用できる可能性も示唆された。しかしながら、今後臨床で両疾患の鑑別診断に脳画像検査を応用するためにはさらに疾患特異的な所見や両疾患を直接比較したデータを蓄積する必要があると言える。

## 2. NIRS 検査の臨床応用の可能性についての研究

### B. 研究方法

対象は東京都立松沢病院の外来/入院患者のうち書面による同意が得られた統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害の患者と同じく書面による同意が得られた健常者である。



MRI を用いた研究と同様に、本研究も東京都立松沢病院の研究倫理審査会において承認を得て行っている。

NIRS を用いた測定では、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て 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 [第 3 年度]**

松沢病院の外来/入院患者 199 名について、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 [第 3 年度]**

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 名について 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 [第 3 年度]**

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 名について、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。

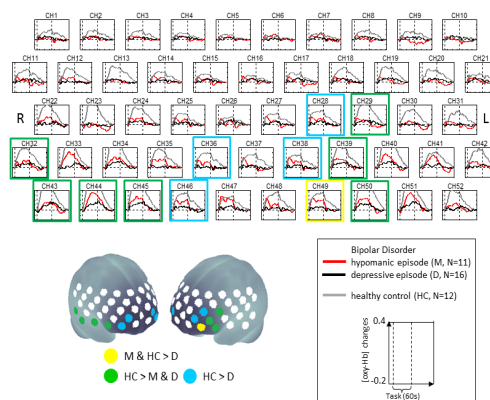
## **C. 研究結果**

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) 統合失調症では 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 ( $\chi^2 = 2.22$ ,  $p = 0.099$ ) 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  $11.1 \pm 4.2$  点, 不一致群  $20.2 \pm 10.0$  点,  $p = 0.076$ )、五因子モデルでは Activation 因子 (一致群 :  $9.3 \pm 2.5$  点, 不一致群 :  $15.0 \pm 5.3$  点,  $p = 0.047$ ) の値が高値となった。

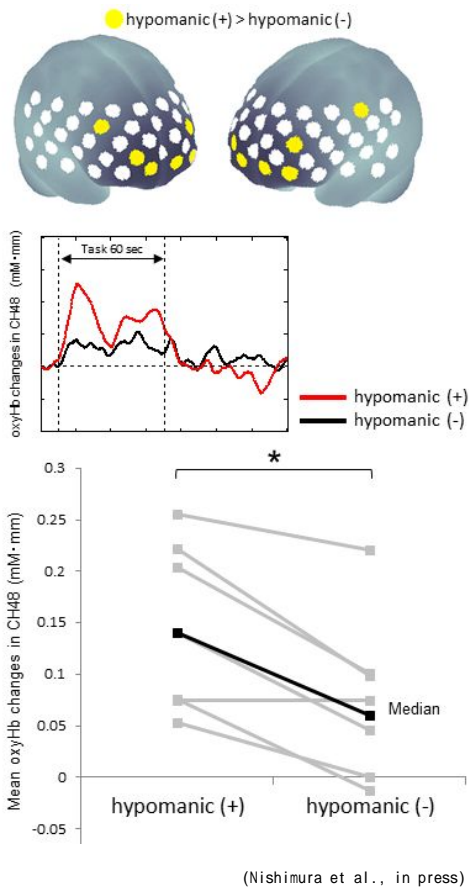
双極性障害の軽躁状態における脳活動についての検討では、VFT の成績は軽躁状態群、抑うつ状態群、健常者群の間で有意差は見られなかったが、両側の背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)、VLPFC、右側の aTC に位置する 12 チャンネル (CHs 28, 29, 32, 36, 38, 39, 43-46, 49, 50) では VFT 中の NIRS 波形に有意な群間差が見られた (FDR-corrected  $p < 0.05$ )。また、有意差が見られた 12 チャンネルすべてで抑うつ状態群の方が健常者群よりも VFT 中の脳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

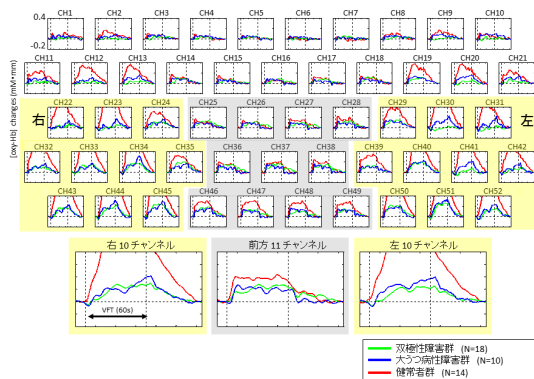


(Nishimura et al., in press)

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变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 VDL-PFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の縦断的变化が SASS スコアの縦断的变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变化が SASS スコアの縦断的变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、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という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相関していたことから、これらの脳領域の活動性の増加が社会適応改善の生物学的指標となる可能性が示唆された。

## E. 結論

MRI画像を解析した結果から、関心領域の体積と大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用できる可能性が示唆された。一方、統合失調症と双極性障害の鑑別診断補助としては、統合失調症で特異的な脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少が見られ、統合失調症の方が双極性障害よりもより強い脳構造の変化が見られたものの、いくつかの共通した所見も見られたため、今後は疾患特異的な変化に注目した研究だけでなく、両疾患を直接比較した研究による知見を蓄積することが必要と言える。

一方、NIRS波形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、軽躁状態の方が抑うつ状態よりもVFT中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がVFT中の脳活動の賦活が軽躁状態ではない時よりも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、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生物学的な指標となりうる事が明らかになった。

**F. 健康危険情報：なし**

**G. 研究発表：**

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 132(1):54-61. [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.014]
- [2] Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res.* 132(2-3):183-9 [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.006]
- [3] Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M. (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and

cortical thickness. *PLoS One.* 6(6): e21047.

[DOI:10.1371/journal.pone.0021047]

- [4] 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】

- [5] 福田正人, 吉田寿美子, 杉村有司, 小川勝, 大溪俊幸, 樋口智江, 内山智恵, 安井臣子 (2012) 光トポグラフィー検査 (NIRS) による脳機能測定. *検査と技術* 40:182-188.
- [6] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋務 (2012) 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性 (特集 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発) *精神神経学雑誌* 114(7), 807-811 .

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．精神科領域における NIRS の臨床応用．シンポジウム II 「機能画像と高次脳機能」．第 17 回認知神経科学会学術集会．2012 年 9 月 30 日．東京

[3] 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】

[4] 西村幸香，高橋克昌，岡田直大，大溪俊幸，中北真由美，樋口智江，安井臣子，内山智恵，鶴見明子，岡崎祐士，笠井清登．NIRS 波形と臨床的特徴を用いた統合失調症と双極性障害の鑑別の試み．第 7 回日本統合失調症学会．2012 年 3 月 17 日．名古屋

[5] 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，印刷中

[2] 西村幸香．精神科領域における NIRS の臨床応用．認知神経科学．14(3): 183-189 (2012.12)

[3] 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況： なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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』	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.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
福田正人	脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復	宇田川健・寺尾直尚・高橋清久編	『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』（リカバリー全国フォーラム）	精神・神経科学振興財団	東京	2012	pp.44-65, 111-116, 127-128, 138-141.
福田正人	診察・診断・検査	加藤進昌・神庭重信編	『TEXT精神医学』（改訂4版）	南山堂	東京	2012	pp.35-62
福田正人 監修	『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』	福田正人 監修	『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』	中山書店	東京	2011	
福田正人, 滝沢龍	気分障害の診断, 治療に近赤外線スペクトロスコピーは有力か?	上島国利 他編	『EMB精神疾患の治療 2011-2012』	中外医学社	東京	2011	pp.114-121
Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T	Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response.	Ritsner M.	Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders; Vol III	Springer	New York	2011	pp.135-148

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
Nekovarova T., Stuchlik A., Raimbousek L., Vales K., Sumiyoshi T	Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition.	Sumiyoshi T. (Ed).	Schizophrenia Research Recent Advances	Nova Science Publishers	New York	2012	pp.291-319
Sumiyoshi T., Uehara T	Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism.	Burne T.H. J.	<i>Schizophrenia in the 21<sup>st</sup> Century</i>	Tech, Rijeka,		2012	pp.127-140
Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M	Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia.	Sumiyoshi T	<i>Neuroendocrinology and Behavior</i>	Tech, Rijeka		2012	pp.83-94
Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T	The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J).	Boutros N	<i>Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II.</i>	Nova Science Publishers	New York	2012	pp.75-84
Uehara T, Sumiyoshi T	Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia.	Atta-Ur-Rahman	Book series: <i>Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders.</i>	Bentham Science Publishers,		2013	135-148
Sumiyoshi T	Cognitive impairment in schizophrenia.	Stolerman I and Price LH	Encyclopedia of Psychopharmacology,	Second Edition. Springer,			in press
小池進介、滝沢龍	光トポグラフィ- (NIRS) 検査の臨床応用	松下正明	精神医学キーワード事典	中山書店	東京	2011	pp.546-548



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
滝沢龍、笠井清登	精神科医を志す君へのメッセージ		精神科研修医ノート	診断と治療社	東京	2011	pp.2-4
滝沢龍、笠井清登	精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィ検査(NIRS) - 先進医療『うつ症状の鑑別診断補助』 -	加藤進昌・神庭重信・笠井清登 (編)	TEXT精神医学(第4版)	南山堂		2012	
滝沢龍、笠井清登、福田正人	I. 人間の前頭葉の構造と機能 - 臨床を理解するための基礎知識. 7. 前頭極FPの構造と機能.	福田正人・鹿島晴雄	専門医のための精神科臨床リユミエール	中山書店	東京	2010	pp.77-90
永井達哉、井上秀之、笠井清登	統合失調症の各病期における精神生理学的データ - MMNとMR S-		精神疾患と認知機能	新興医学出版社	東京	2011	pp.11-22
永井達哉、多田真理子、切原賢治、荒木剛、笠井清登	スマッチネガティブティの施行法と精神疾患診断		精神疾患診断のための脳形態・機能検査法	新興医学出版社	東京	2011	pp.64-69
武井雄一、管心、栗田澄江、笠井清登、福田正人、三國雅彦	脳磁図(MEG)の精神疾患診断への応用		精神疾患診断のための脳形態・機能検査法	新興医学出版社	東京	2011	
西村幸香.	第5章 脳機能画像(NIRS). 1) 原理・検査法・得られるデータ		精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ	中山書店	東京		in press

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
西村幸香.	第9章 保険診療と先進医療のルール		精神疾患の脳画像ケースカンファレンス-診断と治療へのアプローチ	中山書店	東京		in press
根本清貴	脳画像解析ソフトの利用法	三國雅彦, 福田正人, 功刀浩	『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』	新興医学出版社	東京	2012	pp.150-160
笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生	MRIを用いた多施設共同研究へ向けた技術開発	三國雅彦, 福田正人, 功刀浩	『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』	新興医学出版社	東京	2012	pp.126-136
横田 修, 根本清貴, 新井 哲明	非アルツハイマー型の認知症とは?	朝田隆	認知症診療の実践テクニック	医学書院	東京	2011	pp.82-122
根本 清貴	構造MRI解析	松下正明	精神医学キーワード事典	中山書店	東京	2011	pp. 534-535
石井礼花	注意欠如多動性障害の脳画像		精神医学キーワード辞典,	中山書店	東京	2011	pp.576-578
川久保友紀(訳)	終末期医療	日本特殊教育学会	「障害の百科事典」,(Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005)	丸善出版	東京	2013	pp704-708
蔦森絵美, 川久保友紀(訳).	倫理	日本特殊教育学会	「障害の百科事典」,(Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005)	丸善出版	東京	2013	丸善出版

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
浅見綾, 川久保友紀 (訳)	医学的無益性	日本特殊教育学会	「障害の百科事典」, (Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005)	丸善出版	東京	2013	pp.69-72
濱田純子, 川久保友紀 (訳)	断種/不妊手術	日本特殊教育学会	障害の百科事典」, (Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005)	丸善出版	東京	2013	pp1236-1237
川久保友紀	自閉症のアセスメント(2) ADOS, ADI-R他	前川久男、梅永雄二、中山健	「発達障害の理解と支援のためのアセスメント」	日本文化科学社	東京	2013	pp.141-162
橋本謙二	SSRIの受容体に対する影響と臨床的意味は?	上島国利、三村将、中込和幸、平島奈津子	EBM精神疾患の治療	中外医学社	東京	2011	pp.84-87
谷淵由布子、橋本謙二	嗜癖の治療薬	上島国利、三村将、中込和幸、平島奈津子	EBM精神疾患の治療	中外医学社	東京	2011	pp.307-310
橋本謙二	神経栄養因子		ストレス科学辞典	財団法人パブリックヘルスリサーチセンター	東京	2011	pp.499
橋本謙二	脳由来神経栄養因子		ストレス科学辞典	財団法人パブリックヘルスリサーチセンター	東京	2011	pp.814
橋本謙二	神経成長因子		ストレス科学辞典	財団法人パブリックヘルスリサーチセンター	東京	2011	pp.507

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
橋本謙二	脳由来神経栄養因子		精神医学キーワード事典	中山書店	東京	2011	pp.582-584
橋本謙二	$\alpha 7$ ニコチン受容体		精神医学キーワード事典	中山書店	東京	2011	pp.585-586
橋本謙二	シグマ受容体		精神医学キーワード事典	中山書店	東京	2011	pp.587-588
橋本謙二	オピオイド受容体		現代精神医学事典	弘文堂	東京	2011	pp.125
橋本謙二	シグマ受容体		現代精神医学事典	弘文堂	東京	2011	pp.393
橋本謙二	神経ステロイド (ニューロステロイド)		現代精神医学事典	弘文堂	東京	2011	pp.518
橋本謙二	統合失調症のグルタミン酸仮説に基づいた新規認知機能障害改善薬		精神疾患と認知機能 - 最近の進歩 -	新興医学出版	東京	2011	pp.96-101
Hashimoto, K.	Food coloring, sodium benzoate preservative and D-serine: Implication for behavior.	Preedy, V. R	The Handbook of Behavior, Diet and Nutrition	Springer Publishers		2011	pp. 577-584

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
橋本謙二	うつ病と脳由来神経栄養因子 (BDNF)		実験薬理学シリーズ第5巻「実践治療薬」	日本薬理学会	京都	2012	pp.288-293
鈴木道雄	脳構造画像研究	福田正人・系川昌成・村井俊哉・笠井清登	「統合失調症」	医学書院	東京	2013	pp.244-252
笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生	MRIを用いた多施設共同研究へ向けた技術開発	三國雅彦・福田正人・功刀 浩	「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」	新興医学出版社	東京	2012	pp.126-136
鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計	構造MRI画像を用いた統合失調症の診断法	三國雅彦・福田正人・功刀 浩	「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」	新興医学出版社	東京	2012	pp.7-17
野田隆政, 松田太郎, 蟹江絢子, 安藤久美子	頭蓋内疾患によるせん妄	八田 耕 太郎・岸泰宏	「ICUで出会ったせん妄の診かた」	中外医薬社	東京	2012	pp20-32
野田隆政	精神症状	村田美穂	「やさしいパーキンソン病の自己管理 (改訂版)」	医薬ジャーナル	東京	2012	pp31-36
野田隆政, 安藤久美子, 清水悠	精神症状への対応	山村隆	「多発性硬化症 (MS) 診療のすべて」	診断と治療社	東京	2012	pp91-98
野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史	第4章 光トポグラフィ	系川昌成	「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	2013	pp50-58



雑誌

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	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
Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M	Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects.	<i>Psychiat Clin Neurosci</i>	66	276-284	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (	Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults.	<i>PLoS ONE</i>			in press
Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.	Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia.	<i>Psychiatry Research</i>	186	23-27	2011
Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.	Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia.	<i>PLoS One</i>	6(5)	e20469	2011
Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y.	LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms.	<i>Neuroscience Research</i>	70	442-448	2011
Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N	Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia.	<i>Human Psychopharmacology</i>	27	90-100	2012
Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.	Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT <sub>1A</sub> agonism.	<i>Synapse</i>	66	408-417	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uehara T., <u>Sumiyoshi T.</u> , Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.	T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period.	<i>Journal of Psychiatric Research</i>	46	622-629	2012
<u>Sumiyoshi T.</u>	Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs.	<i>Journal of Psychopharmacology</i>	26	1283-1284	2012
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 <sub>1A</sub> receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia.	<i>Current Medicinal Chemistry</i>	20	357-362	2013
Higuchi Y., <u>Sumiyoshi T.</u> , 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
Uehara T, <u>Sumiyoshi T.</u> , Seo T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M.:	T-817MA, but not haloperidol and risperidone, restores parvalbumin-positive $\gamma$ -aminobutyric acid neurons in the prefrontal cortex and hippocampus of rats transiently exposed to MK-801 at the neonatal period.	<i>ISNR Psychiatry</i>		947149	2012
Miyanishi T., <u>Sumiyoshi T.</u> , 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., <u>Sumiyoshi T.</u> , 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Sumiyoshi T.</u>	Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone.	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	4	102 doi: 10.3389/fphar	2013
Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., <u>Sumiyoshi T.</u>	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 <sub>1A</sub> 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
<u>Sumiyoshi T.</u> , 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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
<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, Miyaniishi 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
Suga M, Uetsuki M, <u>Takizawa R</u> , Araki T, Kasai K	Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study.	<i>Psychiatry Clin Neurosci.</i>	65(7)	672-675	2011
Kawakubo Y, Kono T, <u>Takizawa R</u> , Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K.	Developmental Changes of Prefrontal Activation in Humans: A Near-Infrared Spectroscopy Study of Preschool Children and Adults.	<i>PLoS ONE.</i>	6(10)	e25944	2011
Arai M, Koike S, Osimasa N, <u>Takizawa R</u> , Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M.	Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state.	<i>Psychiatry Clin Neurosci.</i>	65(6)	606-607	2011

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, <u>Takizawa R</u> , <u>Nishimura Y</u> , Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K.	Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis.	<i>Schizophr Res.</i>	132(1)	54-61	2011
Koike S, <u>Takizawa R</u> , <u>Nishimura Y</u> , Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K.	Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia.	<i>Clin Neurophysiol.</i>	122(8)	1533-1540	2011
<u>Nishimura Y</u> , <u>Takizawa R</u> , Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K.	Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia.	<i>Brain Res</i>	1370	194-203	2011
Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, <u>Nishimura Y</u> , Yamasaki S, <u>Takizawa R</u> , Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K.	A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project.	<i>Schizophr Res.</i>	143(1)	116-124	2013
Satomura Y, <u>Takizawa R</u> , Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, <u>Sakakibara E</u> , <u>Nishimura Y</u> , Kasai K.	Potential biomarker of subjective quality of life: Prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy.	<i>Soc Neurosci</i>		Epub ahead of print	2013
<u>Takizawa R</u> , <u>Nishimura Y</u> , Yamasue H, Kasai K.	Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions under Maintained Psychological Stress.	<i>Cereb Cortex.</i>		Epub ahead of print	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
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.	<i>Neuroimage</i>	1	527-534	2014
Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katayama 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.	<i>Neuroimage.</i>	83	158-173	2013
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.	<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.</i>	49C	63-69	2013
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.	<i>Front Psychiatry.</i>	4	145	2013
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>	47(9)	1240-1246.	2013
Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., and Soya, H.	Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults.	<i>Neurobiology of Aging.</i>	33(11)	2621-2631	2012
Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Ooguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E.	Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming.	<i>Brain and Language.</i>	121(3)	185-193	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E.,	Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami.	<i>PLoS ONE.</i>	7(2)	e31014	2012
Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I.	Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration.	<i>Neuroscience Research.</i>	72(2)	163-171	2012
Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E.	Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS.	<i>Clinical Neurophysiology.</i>	123	1147-1157	2012
Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Tagawa, G.	Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing.	<i>Human Brain Mapping.</i>	34(3)	543-565	2013
Okamoto M, *Dan I.	Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives.	<i>Seminars in Cell and Developmental Biology.</i>	24(3)	247-255	2013
Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, Dan I, Kawamoto K.	Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population.	<i>BMC Medical Informatics and Decision Making.</i>	12	104	2012
Monden Y, Dan H, Nagashima M, *Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y.	Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study.	<i>NeuroImage: Clinical.</i>	1(1)	130-140	2012
Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A.	Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies.	<i>NeuroImage.</i>	62(3)	1999-2006	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Neurophotonics.</i>			in press
Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Sohma 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, Nagashima 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
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(3-4)	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(4)	299-307 doi: 10.1111/pcn.12132.	2014
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>Front Psychiatry.</i>		doi: 10.3389/fpsy. 2013.00016.	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, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Terai shi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H.	Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry.	<i>Psychiatry Clin Neurosci.</i>	66(7)	611-617	2012
Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T.	Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease.	<i>AJNR Am J Neuroradiol.</i>	33(6)	1109-1114	2012
Ohji K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M.	Impact of the genome-wide supported NRGN gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia.	<i>PLoS One</i>	7(1)	e29780	2012
Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.	A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes.	<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.</i>	35(8)	1877-1883	2012
Sumiyoshi, C., Kawakubo, Y, Suga, M., Sumiyoshi, T., Kasai, K.	Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings.	<i>Neurosci Res</i>	69	252-257	2011
Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N.	Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy.	<i>Research in Autism Spectrum Disorders</i>	5(3)	1187-1193	2011
Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K.	Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity.	<i>PLoS ONE</i>	6(10)	e24929	2011
Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Somiya T, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T.	Parental Age and Assisted Reproductive Technology in Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome in a Japanese Population.	<i>Research in Autism Spectrum Disorder</i>	1	500-507	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T.	Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia.	<i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>	37(2)	270-275	2012
Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H.	Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information.	<i>PLoS ONE</i>	7(6)	e39561	2012
Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoi W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nishiyama Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H.	Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders.	<i>Translational Psychiatry</i>	2	e178; doi:10.1038/tp.2012.108	2012
Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y,	Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren.	<i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i>		doi: 10.1111/acps.12034.	2012
Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoi W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H.	Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information.	<i>Social Cognitive and Affective Neuroscience</i>			in press
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Yokoyama K, Kano Y, Kasai K, Yamamoto 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, 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.	<i>Soc Cogn Affect Neurosci</i>			in press
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.	<i>PLoS One</i>	8(9)	e73814	2013
Yoshida, T., Suga, M., Arima, K., Muranaka, Y., Tanaka, T., Eguchi, S., Lin, C., Yoshida, S., Ishikawa, M., Higuchi, Y., Seo, T., Ueoka, Y., Tomotake, M., Kameda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K.	Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia.	<i>PLoS ONE</i>	6	e20469	2011
Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hamazaki, T. and Hashimoto, K.	Potential role of BDNF in omega-3 fatty acid supplementation to prevent post-traumatic distress after accidental injury: An open-labeled pilot study.	<i>Psychother. Psychosom.</i>	80	310-312	2011
Hashimoto, K.	The role of glutamate on the action of antidepressants. Prog. Neuropsychopharmacol.	<i>Biol. Psychiatry</i>	35	1558-1568	2011
Matsuzawa, D. and Hashimoto, K	Magnetic resonance spectroscopy study of antioxidant defense system in schizophrenia. Antioxi.	<i>Redox Sig</i>	15	2057-2065	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tadokoro, S., Kanahara, N., Kikuchi, S., Hashimoto, K. and Iyo, M.	Fluvoxamine prevents onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder.	<i>Ann. Gen. Psychiatry</i>	10	26	2011
Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Nakazato, M., Asano, M., Kimura, S., Hashimoto, K. and Iyo, M.	Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia.	<i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry</i>	35	1836-1840	2011
Kishimoto, A., Kaneko, M., Gotoh, T. and Hashimoto, K.	Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse.	<i>Biol. Psychiatry</i>	71	e7-e8	2012
Niitsu, T., Iyo, M., and Hashimoto, K.	Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairments in neuropsychiatric disease.	<i>Curr. Pharm. Des</i>	18	875-883	2012
Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K.	Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia.	<i>Curr. Psychiatry Reviews</i>	8	140-150	2012
Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., Niitsu, T., and Iyo, M.	Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in Eating Disorders (ED).	<i>IUBMB Life</i>	64	355-361	2012
Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M., and Hashimoto, K.	Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects.	<i>Open Clin. Chem.</i>	J.5	7-12	2012
Ishima, T., and Hashimoto, K.	Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP <sub>3</sub> receptor.	<i>PLoS One</i>	7	e37989.	2012

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.	A BDNF Val66Met polymorphism and ketamine-induced rapid antidepressant action.	<i>Clin. Psychopharmacol. Neurosci.</i>	10	59-60	2012
Wang, W., Fu, W., Wu, J., Ma, X.C., Sun, X.L., Huang, Y., Hashimoto, K., and Gao, G.G.	Prevalence of PTSD and depression among the junior or middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China.	<i>PLoS ONE</i>	7	e41665.	2012
Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K.	Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder.	<i>PLoS One</i>	7	e42676	2012
Hashimoto, K., and Furuse, T.	Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults.	<i>Int. J. Geriatr. Psychiatry</i>	27	981-983	2012
Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study.	<i>J. Clin. Psychopharmacol.</i>	32	591-601	2012
Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M.	Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats.	<i>Schizophrenia Bull.</i>	38	1012-1020	2012
Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K.	Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole.	<i>Transl. Psychiatry</i>	2	e170.	2012
Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M.	Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study.	<i>Open Nutrition J</i>	6	104-107	2012

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.	Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin.	<i>Expert Rev. Neurother.</i>	13	5-7	2013
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. Psychiatry Clin. Neurosci.</i>	263	367-377	2013
Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohikubo, K., Fujimoto, M., Umeheda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, 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. Lett.</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., Funayama, 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 glutamine-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, Kaiuchi 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 &amp; 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, 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.	<i>Journal of Medical Biochemistry</i>			in press
Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linic A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt T M, 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, Orihabe 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, Munosue 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, Munosue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y	A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism.	<i>Science Report</i>	3	1139	2013
Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munosue 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, Munosue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y	Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder.	<i>NeuroImage: Clinical</i>	2	394-401	2013
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	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, Yamamoto 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.	<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 &amp; Biological Psychiatry</i>	40	137-172	2013
Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M	Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study.	<i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>	202	233-238	2013
Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N	Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility.	<i>Schizophrenia Bulletin</i>	38	552-560	2012
Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H	Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals.	<i>PLoS ONE</i>	7	e46970	2012
Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M	Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report.	<i>Psychiatry Research Neuroimaging</i>	202	84-87	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N	Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenia patients.	<i>PLoS ONE</i>	7	e36836	2012
Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.	Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population.	<i>Biol. Psychiatry,</i>	69	472-478	2011
Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y	LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms.	<i>Neurosci. Res</i>	70	442-448	2011
Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M	Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia	<i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry</i>	35	177-183	2011
Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.	A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum.	<i>Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry</i>	35	1957-1964	2011
Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.	Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness.	<i>PLoS ONE</i>	6	e21047	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.	Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis.	<i>Schizophr. Res.</i>	132	183-189	2011
Kaido T, Noda T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Nakai T, Nabatame M, Tani M.	Titanium alloys as fixation device material for cranioplasty and its safety in electroconvulsive therapy.	<i>J ECT</i>	27(1)	e27-8	2011
Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T.	Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study.	<i>J Psychiatr Res</i>	46(7)	905-912	2012
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
Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Noda T, 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, Maekusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, 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, Noda T, Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaka 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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>Hepatol Res.</i>		doi: 10.1111/hepr. 12127	2013
Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, <u>Noda T</u> , Niwa S, Okazaki Y	Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state.	<i>Neuroimage.</i>	85	498-507	2014
Goto M, Abe O, Kabasawa H, Takao H, Miyati T, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Inano S, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K	Effects of image distortion correction on voxel-based morphometry.	<i>Magn Reson Med Sci</i> ,	11(1)	27-34	2012
Goto M, Abe O, Miyati T, Kabasawa H, Takao H, Hayashi N, Kurosu T, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Ino K, Yano K, Ohtomo K.	Influence of signal intensity non-uniformity on brain volumetry using an atlas-based method.	<i>Korean J Radiol</i> ,	13(4)	391-402	2012
Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T.	Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease.	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i> ,	33(6)	1109-1114	2012
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K.	Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis.	<i>Schizophr Res</i>	132(2-3)	183-189 [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.006]	2011
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
福田正人	精神科領域におけるNIRS画像．In：北川泰久・寺本明・三村将 編『神経・精神疾患診療マニュアル』	日本医師会雑誌	142	12	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
福田正人，村井俊哉，笠井清登，池淵恵美	統合失調症の認知障害論	Progress in Medicine	32	2369-2375	2012
福田正人，三國雅彦	先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」	精神経誌	114	801-806	2012
福田正人，三國雅彦	心理現象・精神疾患へのNIRSの応用．	電子情報通信学会誌	95	372-376	2012
滝沢龍，笠井清登，福田正人	ヒト前頭前野の発達と進化	日本生物学的精神医学学会誌	23	41-46	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
滝沢龍、笠井清登、福田正人	気分障害の脳画像研究と先進医療NIRSの紹介 - 光トポグラフィ検査「うつ症状の鑑別診断補助」.	精神医学	53	383-392	2011
糸川昌成、新井誠、小池進介、滝沢龍、市川智恵、宮下光弘、吉川武男、宮田敏男、笠井清登、岡崎祐士.	脳科学研究から見えてきた統合失調症の病態および治療と予防の展開	精神医学.	53(12)	1195-1200	2011
里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登	つ状態と光トポグラフィ - (NIRS)	治療	93(12)	2437-2442	2011
里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登.	気分障害の診断・治療と近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) - 東大病院「こころの検査プログラム」の紹介 <特集: 内科医のためのうつ病診療>	Medical Practice	28(10)	1822-1826	2011
榊原英輔、西村幸香、滝沢龍、荒木剛、八幡憲明、笠井清登	精神疾患の脳機能を測る	BRAIN MEDICAL	23(3)	43-50	2011
滝沢龍、西村幸香、小池進介、笠井清登、福田正人	統合失調症のNIRS研究と臨床応用	精神科	16(5)	448-456	2010
滝沢龍、笠井清登、福田正人	自分自身を変えるこころと脳 - 人間の精神機能と自己制御性 -	こころの科学 150号・特別企画「こころと脳の科学」	150	100-106	2010
永井達哉、多田真理子、荒木剛	可塑性と臨床 - 統合失調症	Clinical Neuroscience	29	825-827	2011
小池進介・滝沢龍・西村幸香・高野洋輔・岩白訓周・里村嘉弘・管心・荒木剛・笠井清登	発症リスクの高い状態患者における不適正な血液動態学的反応 (Inappropriate hemodynamic response in the individuals with at-risk mental state).	日本生物学的精神医学会誌	23(1)	61-69	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西村幸香	精神科領域におけるNIRSの臨床応用	認知神経科学	14(3)	183-189	2012
里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登	うつ病の診断補助ツールとしてのNIRS. 特集: 『うつ病を「客観的に」診断するとは? - どこからが病気が - 』	精神科	22(3)	250-258	2013
西村幸香	20. 脳画像診断 / 近赤外線スペクトロスコピー (脳画像検査の実用化). 特集: 精神保健・医療・福祉の今がわかるキーワード126.	精神科臨床サービス	13(2)	186-187	2013
大溪俊幸・西村幸香・樋口智江・安井巨子・内山智恵・高橋克昌・高柳陽一郎・中北真由美・岡田直大・湯本洋介・杉田伶奈・福田正人	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			in press
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
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
高橋 卓巳, 根本 清貴, 川西 洋一, 水上 勝義, 朝田 隆	両側高頻度反復経頭蓋磁気刺激により臨床症状が改善するとともに脳血流SPECTでの血流改善を認めた大うつ病性障害の1例.	精神科治療学	27	1059-1064	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
根本 清貴	精神科領域の用語解説VBM.	分子精神医学	12	210-211	2012
根本清貴	脳血流SPECTによる認知症の画像診断	PET Journal	14	26-28	2011
根本清貴, 朝田隆	高齢者の地域疫学研究における画像所見	Dementia Japan	25(1)	69-73	2011
石井礼花	発達障害のDTI・MRI・NIRS	児童青年精神医学とその近接領域,	52(4)	421-425	2011
川久保友紀	発達障害の脳科学	Journal of Clinical Rehabilitation.	22(1)	74-77	2013
黒田美保, 川久保友紀, 桑原斉, 金生由紀子, 神尾陽子	発達障害再考：診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた閾下症例.	精神神経医学			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	つ・不安障害治療フォーラム．講演1：Fluvoxamineの特徴 - シグマ-1受容体アゴニスト作用 -	臨床精神薬理	14	129-140	2011
橋本謙二	統合失調症治療薬の新たな開発の動向	医薬ジャーナル	47	111-115	2011
橋本謙二, 岸本 朗、 白山幸彦、古瀬 勉	精神病性うつ病に対するシグマ-1受容体アゴニストフルボキサミン単剤治療の可能性	新薬と臨床	60	34-43	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
橋本謙二、平田幸一、加藤忠史	うつ病関連疾患（PSD、双極性障害）をめぐる最近の話題 - シグマ-1受容体アゴニストの可能性を探る	臨床精神薬理	14	303-318	2011
吉田泰介、伊豫雅臣、橋本謙二	薬物療法による予後改善：認知改善薬を中心に	精神医学	53(2)	127-134	2011
橋本謙二	特集 統合失調症の社会復帰 - QOLの向上を目指したバイオ・ソーシャルな取り組み・統合失調症の病態からみた新しい治療薬の開発	精神神経学雑誌	113(4)	368-372	2011
橋本謙二	精神神経疾患の新規治療薬としての抗生物質ミノサイクリン	分子精神医学	12	15-20	2012
橋本謙二	統合失調症における内在性D-セリンと新規治療戦略	臨床精神薬理	15(5)	665-669	2012
橋本謙二	精神疾患の病態解析に基づいた新しい治療薬の創製	月刊ファインケミカル	41(7)	11-14	2012
橋本謙二	精神疾患の血液バイオマーカーとしてのBDNFの臨床検査への応用可能性	臨床精神医学	41(7)	879-884	2012
橋本謙二	統合失調症の病態からみた新しい治療薬	日本生物学的精神医学会誌	23(2)	97-101	2012
橋本謙二	高齢者とグルタミン酸機能	老年精神医学雑誌	23(8)	932-937	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
橋本謙二	統合失調症の認知機能障害改善薬の最新知見	Schizophrenia Frontier	13(1)	7-10	2012
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	臨床精神医学	42(7)	927-934	2013
橋本謙二	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	2013
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
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
川崎康弘, 鈴木道雄	統合失調症を脳画像で診断するためのVBM	日本磁気共鳴医学会誌	32	41-47	2012
高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄	アットリスク精神状態のMRI研究	臨床精神医学	41	1421-1426	2012
中坪太久郎, 松岡理, 古市厚志, 今村理佐, 荒井宏文, 藪田歩, 松井三枝, 鈴木道雄, 倉知正佳	統合失調症の認知機能障害に関するセッションを取り入れた家族心理教育の試み	精神療法	37	89-95	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東徹, 樋口悠子, 鈴木道雄, 大森哲郎	統合失調症認知評価尺度日本語版を用いたco-primaryの測定	日本神経精神薬理学雑誌	31	259-262	2011
中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄	早期統合失調症と脳の形態変化	精神科治療学	26	1421-1426	2011
鈴木道雄	統合失調症の早期介入と脳画像診断	日本精神科病院協会雑誌	29 (別冊)	35-40	2011
鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎	統合失調症における脳の構造画像マーカー	精神科	18	506-512	2011
高橋 努, 鈴木道雄	早期精神病における脳形態変化	日本生物学的精神医学学会誌	22	15-20	2011
高橋 努, 鈴木道雄	特集「精神科領域における画像診断の展望」統合失調症圏のMRI研究	最新精神医学	16	269-273	2011
山田麻紀, 岡崎光俊, 斉藤聖, 二村園恵, 長房裕子, 野田隆政	躁病エピソードを呈し炭酸リチウムが効果的であったてんかん患者の2症例	精神科治療学	26(2)	227-233	2011
野田隆政, 安藤久美子, 平林直次, 大森まゆ, 黒木規臣, 岡田幸之	医療観察法におけるECTのインフォームド・コンセント (I.C.) の再検討	精神神経学雑誌 (総会特別号)	107th	SS385-SS390	2012
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	58	4-9	2013

