

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(精神疾患関係分野)

MRI を用いた気分障害の診断補助法に
ついての実用化研究

(課題番号：H25 - 精神 - 実用化(精神) - 一般 - 002)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 笠井 清登(東京大学)

平成26(2014)年3月

目 次

．総括研究報告	
MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究-----	1
笠井 清登	
．分担研究報告	
1．MRI を用いた気分障害の診断補助法およびゲノム情報や NIRS 計測との相補的利用法の開発	
笠井 清登	----- 7
2．気分障害の Imaging genetics	
橋本 亮太	----- 11
3．安静時fMRIを用いた診断アルゴリズム作成	
飯高 哲也	----- 16
4．多施設間共同研究における安静時機能的MRIの撮像解析技術開発	
花川 隆	----- 20
5．気分障害補助診断法としてのMRIについての NIRSをモデルとした実用化システム開発研究	
福田 正人	----- 24
6．MRIプロトコル作成、放射線医学的読影、品質管理、診断アルゴリズム作成	
國松 聡	----- 32
7．気分障害のImaging genetic	----- 34
中村 元昭	
8．構造MRIプロトコル作成、品質管理、診断アルゴリズム作成、 診断ソフトウェア作成	----- 36
山下 典生	
．研究成果の刊行に関する一覧表	----- 39
．研究成果の刊行物・別刷	----- 43

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

研究代表者 笠井 清登
東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授

研究要旨

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、双極性障害や統合失調症の患者がうつ病と誤診されることがあり、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、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。

光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）が気分障害の補助診断法として実用化の先行例であるが、MRI は脳部位間の結合や脳深部の情報を高空間解像度でとらえるため、NIRS と相補的な検査法の開発として、独創的な取り組みとなると考えられる。

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、異なるサイトでの MRI データの比較検討を経て、撮像プロトコルや取得する臨床指標の共通化をおこなった。また、偶発的所見への対応などの倫理関係、データの品質管理定量化プログラムの開発、統一した臨床指標の整備などを行ったうえで、全参加施設の合意の上で、研究体制を構築し、データ収集を進めるとともに、疾患判別法の開発にも着手した。今年度のこうした取り組みは、次年度以降本格化するデータ収集、補助診断システムの構築、実用化に向けた取り組みへの流れの重要な基盤となると考えられる。

このたびの取り組みは、今後広がるであろう精神医学分野におけるバイオマーカーの多施設共同研究のモデルとしても資するものと考えられる。ひいては、精神疾患診断の確実性の向上、治療法選択の適正化、当事者中心の精神科医療の実現が図れるものと期待できる。

分担研究者

笠井 清登	東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授
橋本 亮太	大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合 小児発達学研究所附属子どもこころの分子統御機構研究センター 准教授
飯高 哲也	名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授
花川 隆	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター 先進脳画像研究部 部長
福田正人	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 教授
國松 聡	東京大学医学部附属病院 放射線医学 准教授
中村 元昭	横浜市立大学、神奈川県立精神医療センター、昭和大学 客員研究員
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

A. 研究目的

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI (resting-state

fMRI [rs-fMRI]) および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、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。

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

MRI による脳機能・構造の簡便で定量的な評価システムを構築することで、背景疾患（うつ病、双極性障害、統合失調症など）の鑑別が難しいうつ症状を呈する患者の疾患診断に有用で、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を実現し、それを診療場面において実用化する。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動で確立した多施設共同 MRI 研究体制と MRI 共通プロトコルを、気分障害の MRI 補助診断法の実用化研究に応用する。気分障害の補助診断法が実用化された例は、先進医療に認められた光トポグラフィ（near-infrared spectroscopy [NIRS]）を除いて国内外に例がなく、NIRS では困難であった脳部位間の結合や脳深部の情報、脳構造の特徴を高空間解像度でとらえることが出来るため、NIRS と相補的な検査法の開発として、国際的にも独創的な取り組みとなると考えられる。

さらに、時間解像度に優れた NIRS や、素因情報を与えるゲノムデータとの相補的組み合わせによる診断精度の向上にも取り組む。

B. 研究方法

本研究では3年間で、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に、気分障害（大うつ病性障害、双極性障害）および統合失調症の rs-fMRI および T1 強調画像を撮像し、データベースを作成し、そのうえで MRI 検査による鑑別診断補助システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう有効性の実証を行うことを計画している。本研究の特徴は、従前は個々に精神疾患関連の MRI 脳画像研究を進めてきた施設が複数参加する、多施設共同研究であることである。したがってデータ収集を実際に開始する前に、すべての参加施設が情報や認識を

共有し、可能な範囲でプロトコルの共通化をおこない、施設間に生じうる相違を極力減らし、本研究を円滑に進められるよう慎重に準備を進めた。当施設はこれまでに、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動において、精神疾患の MRI 脳画像と付随する臨床情報を多数例収載したデータベースの構築に貢献し、MRI 画像の収集・管理・解析に関するプロトコルの標準化を進め、研究者コミュニティに対する普及活動と運用支援を行ってきたが、これらを通じて確立した手法を本研究にも応用した。具体的には、以下の①～を行った。MRI 撮像条件や取得する臨床指標などを共通化するためがあるため、まずは各施設の実際の研究体制や撮像方法などの情報収集をおこない、続いて、得られた情報に基づき全参加施設の合意の上で、プロトコルの共通化をおこなった。すべての参加施設で、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を受けているか、確認した。試験撮像およびその品質管理を施行した。多数の画像データおよび臨床データを解析する上で、その管理が非常に重要であるため、データベース化の準備を進めた。今年度中までに撮像されたデータを用いて、疾患判別法の開発に着手した。

時間解像度に優れた NIRS との相補的利用可能性を検討するとともに、実用化で先行している NIRS の例を参考に、MRI での診断補助法の実用化への道筋を検討した。

C. 研究結果

プロトコルの共通化

まずは共通撮像プロトコルの策定をすすめた。構造 MRIT1 強調画像は、ADNI プロトコルに基づき、ボクセルサイズが $1 \times 1 \times 1.2\text{mm}$ の通常撮像を原則推奨とした。また rs-fMRI については、もともと施設間で開閉眼の指示が異なっていたが、脳プロのプロトコルに合わせ、開眼指示・固視点呈示などの条件を統一化した。また従前は、画像の歪みや信号強度のムラを補正のためのファントム撮像をおこなう施設とおこなわない施設があったが、各施設が ADNI ファントムを用いたファントム撮像を定期的に施行することとした。

次に、研究代表者の笠井や分担研究者の中村を中心として、全研究者が頻回に集まって、臨床指標の共通化をおこなった。従前は各施設における個々の研究では異なる臨床指標が用いられていたが、多施

設共同研究である本研究に向けて統一の臨床指標を整備した。採用する指標の選択にあたっては、指標の信頼性や汎用性を考慮した。臨床診断には SCID-I/P (DSM-IV-TR のための構造化面接-患者用版) を、健常対照群のスクリーニングには SCID-I/NP (DSM-IV-TR のための構造化面接-非患者用版) もしくは M.I.N.I. (精神疾患簡易構造化面接法) を用いることとした。抑うつ状態の評価には GRID-HAMD (ハミルトンうつ病評価尺度用半構造化面接)、躁状態の評価尺度には YMRS (ヤング躁病評価尺度)、機能の評価には GAF (機能の全体的評定)、知的機能の評価には JART (Japanese Adult Reading Test) を、それぞれ使用することとした。また、rs-fMRI 検査中の眠気を、スタンフォード眠気スケールを用いて段階付けすることとした。脳構造・機能との関連が報告されている利き手や社会経済状態の評価については、多施設共同研究に適した評価尺度がなかったため、新たに尺度を作成し、関連論文を投稿中である。その他、服用中の薬剤や発症年齢、既往歴や家族歴など、情報を取得すべき項目を決定し、共通で使用するデータ入力シートを作成した。

倫理関係

すべての参加施設における、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認をチェックした。特に本研究では、画像データや臨床データをデータベースに格納し、またデータ収集施設とは別の施設が解析を行うことがあるため、この点を留意して各施設が倫理委員会による承認を完了する必要があることを、情報共有した。また、分担研究者の國松を中心に、MRI 読影による偶発的所見への対応の倫理的整備を行った。

テストスキャンと品質管理

各施設でテストスキャンを行い、その品質チェックを終了した。分担研究者の山下を中心に、画像品質管理の定量化プログラムを開発した。分担研究者の花川を中心に、異なるサイトで撮像された健常者データの比較検討を行った。特に rs-fMRI の画像は、ベンダー間の相違があり、解析時にこの点を留意する必要があることを認識した。さらに、放射線医学的読影を通じた品質管理について、各施設における実際の方法を相互に確認した。

データベース化

データベースの拠点を決定し、データベースの枠組みを策定した。実際の運用に向けて、細部の調整

を含め、データベース構築を開始した。分担研究者の橋本により大阪大学で撮像した rs-fMRI 画像を NCNP の花川に送り、データベース構築上の課題を同定し、解決を図った。

疾患判別法の開発

分担研究者の飯高を中心として、rs-fMRI による、機械学習理論を応用した判別法の開発に着手した。また、分担研究者の山下を中心として、構造 MRI を用いた、個々人の局所脳体積絶対値の抽出アルゴリズムの開発を進めた。

NIRS との相補的利用の可能性の検討

分担研究者の福田を中心に、構造 MRI/rs-fMRI の高空間分解能と NIRS の高時間分解能を相補的に組み合わせた補助診断法の開発へ向けた検討を開始するとともに、NIRS が保険適応となった先例をもとに、MRI による補助診断法を先進医療や保険適応検査として実用化する上でのフローチャートや課題を特定した。

D. 考察

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、プロトコルの共通化をおこなった。こうしたプロセスは、本研究の今後の解析や実用化に向けた取り組みへの流れの基盤として、意義深いものであると期待する。また、このたびの取り組みは、今後行われるであろう他の精神医学分野の多施設共同研究に応用することが可能であると、推測される。

E. 結論

このたび、MRI を用いた気分障害の診断補助法の実用化に向けた、多施設共同研究におけるデータ収集、解析および診断法確立に先立ち、共通のプロトコルを策定した。これをもとに、データ収集、データベース化、疾患判別法の開発などに着手した。今後は本格的にデータ収集をすすめる、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるように完成度を高めてその有効性の実証を行う計画である。NIRS やゲノム情報との相補的利用の可能性についても研究を加速化させる予定である。

検査結果にもとづいた気分障害の診断を実用化

することで、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化を通じて、気分障害の速やかな回復と予後の改善を図ることができ、また検査結果を当事者と共有することで当事者中心の精神科医療が可能となり、それらを通じて精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与が図れるものと期待できる。

F. 健康危険情報 : なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, **Kasai K**: Potencial biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9:63-73, 2014 Feb. (DOI : 10.1080/17470919.2013.861359.)
- 2) 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 frontal activation during a verbal fluency task: a twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 85 Pt 1:508-17, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.052.)
- 3) 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. *Frontiers in Schizophrenia*, 14;4:145, 2013 Nov. (DOI: 10.3389/fpsyt.2013.00145.)
- 4) Ohi K, **Hashimoto R**, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1):40, 2013.10
- 5) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *Journal of Human Genetics*, 58(10):700-5, 2013.10
- 6) Yamamori H, **Hashimoto R**, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M. 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(2013):37-41, 2013.11
- 7) Hakamata Y, Izawa S, Sato E, Komi S, Murayama N, Moriguchi Y, **Hanakawa T**, Inoue Y, Tagaya H: Higher cortisol levels at diurnal trough predict greater attentional bias towards threat in healthy young adults. *J Affect Disord* 151(2):775-9, 2013.
- 8) Omata K, **Hanakawa T**, Morimoto M, Honda M: Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep brain structures: A simultaneous EEG-fMRI study. *PLoSOne* 8(6): e66869, 2013.
- 9) Takizawa R, **Fukuda M**, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- 10) 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]
- 11) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, **Fukuda M**, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- 12) Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Hayashi N, **Kunimatsu A**, Ohtomo K, Aoki S. Depressive symptoms and neuroanatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Neuroimage Clin*. 2014;4:481-7.

- 13) Amemiya S, Kunimatsu A, Saito N, Ohtomo K.
Cerebral Hemodynamic Impairment: Assessment with Resting-State Functional MR Imaging. Radiology. 2014;270:548-55.
- 14) Hayakawa YK, Kirino E, Shimoji K, Kamagata K, Hori M, Ito K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Aoki S.
Anterior Cingulate Abnormality as a Neural Correlate of Mismatch Negativity in Schizophrenia. Neuropsychobiology. 2013;68:197-204.
- 15) Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R.
Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e94115.
- 16) Watanabe H, Nakamura M, Ohno T, Itahashi T, Tanaka E, Ohta H, Yamada T, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R.
Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr;9(4):520-8.
- 17) 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. Med Phys. 41(2):022302, 2014. 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

分担研究課題：MRI を用いた気分障害の診断補助法およびゲノム情報やNIRS 計測との相補的利用法の開発

研究分担者 笠井 清登

東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授

研究要旨

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、双極性障害や統合失調症の患者がうつ病と誤診されることがあり、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、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。

光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）が気分障害の補助診断法として実用化されているが、MRI は脳部位間の結合や脳深部の情報を高空間解像度でとらえるため、NIRS と相補的な検査法の開発として、独創的な取り組みとなると考えられる。

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、撮像プロトコルや取得する臨床指標の共通化をおこなった。また、倫理関係、テストスキャンと品質管理、データベース構築に関して、全参加施設の合意の上で、研究計画を策定した。

このたびの取り組みは、今後行われるであろう他の精神医学分野の多施設共同研究に応用することが可能であると、推測される。また本研究においては、今後本格化するデータ収集、補助診断システムの構築、実用化に向けた取り組みへの流れの重要な基盤として、意義深いものであると考える。ひいては、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化、当事者中心の精神科医療の実現が図れるものと期待できる。

A 研究目的

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI（resting-state fMRI [rs-fMRI]）および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、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。

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のり

スクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

MRI による脳機能・構造の簡便で定量的な評価システムを構築することで、背景疾患（うつ病、双極性障害、統合失調症など）の鑑別が難しいうつ症状を呈する患者の疾患診断に有用で、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を実現し、それを診療場面において実用化する。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動で確立した多施設共同 MRI 研究体制と MRI 共通プロトコルを、気分障害の MRI 補助診断法の実用化研究に応用する。気分障害の補助診断法が実用化された例は、先進医療に認められた光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）を除いて国内外に例がなく、NIRS では困難であっ

た脳部位間の結合や脳深部の情報、脳構造の特徴を高空間解像度でとらえることが出来るため、NIRS と相補的な検査法の開発として、国際的にもても独創的な取り組みとなると考えられる。

B. 研究方法

本研究では3年間で、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に、気分障害(大うつ病性障害、双極性障害)および統合失調症の rs-fMRI および T1 強調画像を撮像し、データベースを作成し、そのうえで MRI 検査による鑑別診断補助システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう有効性の実証を行うことを計画している。本研究の特徴は、従前は個々に精神疾患関連の MRI 脳画像研究を進めてきた施設が複数参加する、多施設共同研究であることである。したがってデータ収集を実際に開始する前に、すべての参加施設が情報や認識を共有し、可能な範囲でプロトコルの共通化をおこない、施設間に生じる相違を極力減らし、本研究を円滑に進められるよう慎重に準備を進めた。当施設はこれまでに、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動において、精神疾患の MRI 脳画像と付随する臨床情報を多数例収載したデータベースの構築に貢献し、MRI 画像の収集・管理・解析に関するプロトコルの標準化を進め、研究者コミュニティに対する普及活動と運用支援を行ってきたが、これらを通じて確立した手法を本研究にも応用した。具体的には、以下の①～④を行った。MRI 撮像条件や取得する臨床指標などを共通化するため、まずは各施設の実際の研究体制や撮像方法などの情報収集をおこない、続いて、得られた情報に基づき全参加施設の合意の上で、プロトコルの共通化をおこなった。すべての参加施設で、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を受けているか、確認した。試験撮像およびその品質管理を施行した。多数の画像データおよび臨床データを解析する上で、その管理が非常に重要であるため、データベース化の準備を進めた。

C. 研究結果

プロトコルの共通化

まずは共通撮像プロトコルの策定をすすめた。構造 MRIT1 強調画像は、ADNI プロトコルに基づき、ボクセルサイズが $1 \times 1 \times 1.2\text{mm}$ の通常撮像を原則推奨とした。また rs-fMRI については、もともと施設間

で開閉眼の指示が異なっていたが、脳プロのプロトコルに合わせ、開眼指示・固視点呈示などの条件を統一化した。また従前は、画像の歪みや信号強度のムラを補正のためのファントム撮像をおこなう施設とおこなわない施設があったが、各施設が ADNI ファントムを用いたファントム撮像を定期的に施行することとした。

次に、臨床指標の共通化をおこなった。従前は各施設における個々の研究では異なる臨床指標が用いられていたが、多施設共同研究である本研究に向けて統一の臨床指標を整備した。採用する指標の選択にあたっては、指標の信頼性や汎用性を考慮した。臨床診断には SCID-I/P (DSM-IV-TR のための構造化面接-患者用版) を、健常対照群のスクリーニングには SCID-I/NP (DSM-IV-TR のための構造化面接-非患者用版) もしくは M.I.N.I. (精神疾患簡易構造化面接法) を用いることとした。抑うつ状態の評価には GRID-HAMD (ハミルトンうつ病評価尺度用半構造化面接)、躁状態の評価尺度には YMRS (ヤング躁病評価尺度)、機能の評価には GAF (機能の全体的評定)、知的機能の評価には JART (Japanese Adult Reading Test) を、それぞれ使用することとした。また、rs-fMRI 検査中の眠気を、スタンフォード眠気スケールを用いて段階付けすることとした。脳構造・機能との関連が報告されている利き手や社会経済状態の評価については、多施設共同研究に適した評価尺度がなかったため、新たに尺度を作成し、関連論文を投稿中である。その他、服用中の薬剤や発症年齢、既往歴や家族歴など、情報を取得すべき項目を決定し、共通で使用するデータ入力シートを作成した。

倫理関係

すべての参加施設における、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認をチェックした。特に本研究では、画像データや臨床データをデータベースに格納し、またデータ収集施設とは別の施設が解析を行うことがあるため、この点を留意して各施設が倫理委員会による承認を完了する必要があることを、情報共有した。

テストスキャンと品質管理

各施設でテストスキャンを行い、その品質チェックを終了した。特に rs-fMRI の画像は、ベンダー間の相違が顕著であり、解析時にこの点を留意する必要があることを認識した。さらに、放射線医学的読

影を通じた品質管理について、各施設における実際の方法を相互に確認した。

データベース化

データベースの拠点を決定し、データベースの枠組みを策定した。実際の運用に向けて、細部の調整を含め、データベース構築を開始した。

D. 考察

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、プロトコルの共通化をおこなった。こうしたプロセスは、本研究の今後の解析や実用化に向けた取り組みへの流れの基盤として、意義深いものであると期待する。

E. 結論

このたび、MRI を用いた気分障害の診断補助法の実用化に向けた、多施設共同研究におけるデータ収集、解析および診断法確立に先立ち、共通のプロトコルを策定した。これをもとに、今後は本格的にデータ収集をすすめ、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う計画である。検査結果にもとづいた気分障害の診断を実用化することで、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化を通じて、気分障害の速やかな回復と予後の改善を図ることができ、また検査結果を当事者と共有することで当事者中心の精神科医療が可能となり、それらを通じて精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与が図れるものと期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chou P-H, 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* 49:63-69, 2014 Mar. (DOI : 10.1016/j.pnpbp.2013.11.009.)
- 2) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, **Kasai**

- K**: Potencial biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9:63-73, 2014 Feb. (DOI : 10.1080/17470919.2013.861359.)
- 3) 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 Nov. (DOI : 10.1016/j.schres.2013.08.026.)
 - 4) 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* 85 Pt 1:527-34, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.08.021.)
 - 5) 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* 83:158-73, 2013 Dec. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043.)
 - 6) Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, **Kasai K**, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage* 85 Pt 1: 498-507, 2014 Jan. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126.)
 - 7) 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* 85 Pt 1:518-526, 2014 Jan. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050.)
 - 8) 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 frontal activation during a verbal fluency task: a twin study based on multichannel near-infrared

- spectroscopy. **Neuroimage** 85 Pt 1:508-17, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.052.)
- 9) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, **Kasai K**: Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. **Frontiers in Schizophrenia**, 14;4:145, 2013 Nov. (DOI: 10.3389/fpsy.2013.00145.)
2. 学会発表
- 1) 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ピー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、東京、2013 年 11 月 23 日 . (ポスター)
- 2) 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、東京、2013 年 11 月 23 日 . (ポスター)
- 3) 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、東京、2013 年 11 月 23 日 . (ポスター)
- 4) **笠井清登**: 精神疾患のトランスレータブル脳画像・生理指標 . 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、高知、2013 年 11 月 8 日 . (教育講演)

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：気分障害の Imaging genetics

研究分担者 橋本 亮太

大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科
附属子どもこころの分子統御機構研究センター 准教授

研究要旨

近年のうつ病の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。精神疾患の診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立しておらず、精神科臨床、精神科以外の診療あるいは健診でも有用なバイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能的 MRI (resting-state fMRI [rs-fMRI]) および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、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。

うつ病・双極性障害・統合失調症の患者について、MRI 検査を行うとともに、その背景を明らかにするために遺伝子データ収集を行い、その結果にもとづいて MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う。

本研究は診療場面での実用化を目指すため、多施設において共通化した MRI プロトコルと臨床指標が必要となる。今までは、各施設で独自のプロトコルや臨床指標を使っていたため、共通化することが困難であるという問題点があった。初年度、研究代表者の元で、各施設がそれぞれ用いていた MRI プロトコルと臨床指標を持ち寄り、班会議にて議論を重ねて共通の MRI プロトコルと臨床指標を作成した。その内容に関しては、研究代表者がまとめたものとして、報告する。

また、サンプル収集を中心とする分担施設と解析を中心とする分担施設が共同して研究を推進する体制となっており、大阪大学では気分障害 12 例と年齢・性別のマッチした健常者 24 例の rs-fMRI データを分担施設である国立精神・経医療研究センターに送付した。解析結果は、国立精神・経医療研究センターより、報告される予定である。

現在、共通のプロトコルと臨床指標を用いて、データ収集を精力的に進めている。このような研究は、気分障害の新たな診断補助法の開発に役立つものと考えられる。

A. 研究目的

近年のうつ病をはじめとする気分障害の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IV や ICD-10 による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来

双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、オールジャパン体制の連携によりどの施設でも施行可能となるような、うつ症状を呈する気分障害であるうつ病と双極性障害の鑑別診断や、統合失調症との鑑別診断に資する MRI 検

査法の実用化を目的とする。

B. 研究方法

うつ病、双極性障害、統合失調症、健常者について、3次元脳構造画像、rs-fMRIの撮像を行い、ゲノムサンプルを収集した。

3次元脳構造画像とrs-fMRIのプロトコルを持ち寄って、議論を重ねて、共通プロトコルの作成を行った。臨床指標についても、プロトコルを持ち寄って、議論を重ね共通指標を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報への厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。

C. 研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集を行った。その結果、現在保有しているサンプル数は、気分障害12例、統合失調症70例、健常者130例である。これらに関しては、三次元脳構造画像、rs-fMRI画像、ゲノムサンプルのすべてがそろっている。この中から、気分障害12例と年齢・性別がマッチした健常者24例のrs-fMRI画像データを、国立精神・神経医療研究センターに送付し、解析法の開発に用いている。

臨床指標に関しては、SCID、HAMD、YMRS、エジンバラ利き手尺度、SES、JART、GAF、スタンフォード眠気スケールなどを共通化指標として用いることを、会議において決定し、各臨床指標を記載する様式も作成した。具体的な内容については、研究代表者からまとめとして報告する予定である。

D. 考察

今まで、精神医学研究においては、各施設での検査方法や臨床評価方法が異なるため、大規模な多施設共同研究は難しかった。よって、今回、本邦の脳画像研究の中核的な研究機関が集まって、方法論の統一を行ったことは、画期的であると言える。今後、共通化した方法論を用いた成果が得られることにより、実用化に近づくことができると考えられる。

E. 結論

我々は、共通化したMRIプロトコルと臨床指標の作成を行った。まだ、十分な成果は得られていないが、残り2年間継続して研究を行うことによって得られると考えられる診断補助法は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 2) Horiguchi M, Ohi K, Hashimoto R, Hao Q, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 3) Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, Tomotake M, Ohi K, Hashimoto R, Imoto I, Takeda M, Ohmori T. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin* (in press)
- 4) Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T,

- Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
- 5) Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, Wickert CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified in GWAS of the postmortem brain tissues from patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 568(2014):12-16, 2014.3
 - 6) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Horiguchi M, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism of the GTP cyclohydrolase I gene predicts attention performance. *Neurosci Lett*, 566(2014):46-49, 2014.3
 - 7) Fukumoto M, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Relation between remission status and attention in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(3):234-41, 2014.3
 - 8) Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silvermama M, Kimura N, Satoa M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama T, Tanaka T, Okochi M, Tagami , Kazui H, Kudo T, Hashimoto R, Itoh N, Nishitomi K, Kabata-Yamagichi Y, Tsunoda T, Takamura H, Katayama T, Kimura R, Kamino K, Hashizume Y, Takeda M. Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid beta accumulation modifier. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 18;111(7):2638-43, 2014.2
 - 9) Haba R, Shintani N, Onaka Y, Kanoh T, Wang H, Takenaga R, Hayata A, Hirai H, Nagata K, Nakamura M, Kasai A, Hashimoto R, Nagayasu K, Nakazawa T, Hashimoto H, Baba A. Central CRTH2, a second prostaglandin D2 receptor, mediates emotional impairment in the lipopolysaccharide and tumor-induced sickness behavior model. *The Journal of Neuroscience*, 12;34(7):2514-23, 2014.2
 - 10) Miyashita M, Arai M, Yuzawa H, Ichikawa T, Nohara I, Arai M, Obata N, Toriumi K, Kobori A, Niizato K, Ooshima K, Kushima I, Hashimoto R, Fukumoto M, Koike S, Toyota T, Ujike H, Arinami T, Kasai K, Takeda M, Ozaki N, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata T, Itokawa M. Replication of enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(1):83-4, 2014.1
 - 11) Nakai K, Nakae A, Hashimoto R, Mashimo T, Hosokawa K. Antinociceptive effects of mirtazapine, pregabalin, and gabapentin after chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014 Winter;28(1):61-7.2014.1
 - 12) Toriumi K, Kondo M, Nagai T, Hashimoto R, Ohi K, Song Z, Tanaka J, Mouri A, Koseki T, Yamamori H, Furukawa-Hibi Y, Mamiya T, Fukushima T, Takeda M, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T. Deletion of SHATI/NAT8L increases dopamine D1 receptor on the cell surface in the nucleus accumbens, accelerating methamphetamine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17:443-453, 2014.1
 - 13) Watanabe Y, Iijima Y, Egawa J, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H, Itokawa M, Sasaki T, Ozaki N, Hashimoto R, Shibuya M, Igeta H, Someya T. Replication in a Japanese population that a MIR30E gene variation is associated with schizophrenia. *Schizophr Res*, 150(2-3):596-7, 2013.11
 - 14) Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M. 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(2013):37-41, 2013.11
 - 15) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *Journal of Human Genetics*, 58(10):700-5, 2013.10
 - 16) Kanazawa T, Ikeda M, Glatt S.J, Tsutsumi A, Kikuyama H, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Hashimoto R, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Koh J, Iwata N, Yoneda H. Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet*, 162(7):679-86, 2013.10
 - 17) Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1):40, 2013.10
 - 18) Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Miyamoto y, Ozaki N, Nabeshima T, Nitta A. Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of PCL0 gene. *PLoS One*, 8(10): e76960, 2013.10

2. 学会発表
 - 1) **Hashimoto R**, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Kasai K, Ozaki N, Iwata N, Takeda M. Genome-wide association study of superior frontal volumes in schizophrenia. 2013 American College of Neuropharmacology(ACNP), Florida,U.S.A., 12.8-12(11),2013. Poster
 - 2) Iwata R, Ohi K, Matsukawa H, Kobayashi Y, Masuda A, Mizuno H, Iwama M, Goto D, Yasuda Y, Yamamori H, Tanaka M, **Hashimoto R**, Itohara S, Iwasato T. RacGAP 2-chimaerin regulates spine morphogenesis during development to establish normal hippocampus-dependent learning in adulthood, Neuroscience2013, San Diego, 11.9-13(9), 2013. Poster
 - 3) Miki K, **Hashimoto R**, Shi K, Yukioka M. Treatment of Fibromyalgia and Chronic pain syndrome Using Neurotrophin (a preparation containing a non-protein extract isolated from the inflamed cutaneous tissue of rabbits inoculated with vaccinia virus). ACR/ARHP Annual Meeting 2013, San Diego, U.S.A. 10.25-30(28),2013. Poster
 - 4) **Hashimoto R**, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Umeda-Yano S, Dickinson D, Ozaki N, Weinberger DR, Iwata N, Takeda M. Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia, 21st World Congress of Psychiatric Genetics poster, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. Poster
 - 5) Ohi K, **Hashimoto R**, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the CNNM2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. 21st World Congress of Psychiatric Genetics poster, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. Poster
 - 6) Saito T, Ikeda M, Kondo K, Okahisa Y, Hishimoto A, Ohnuma T, Hirose Y, **Hashimoto R**, Ozaki N, Iwata N, Pharmacogenomic study for Lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. 21st World Congress of Psychiatric Genetics poster, Boston, USA, 10.17-21(18), 2013. poster
 - 7) **橋本亮太**, 三浦健一郎、霊長類におけるゲノムによる脳機能の多様性の解明-精神疾患とその中間表現型に着目して-、平成 25 年度新分野創成センターブレインサイエンス研究分野プロジェクト成果発表会、岡崎、3.28,2014. 口演
 - 8) **橋本亮太**, 治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦 認知機能障害を克服できるのか?、シンポジウム 4 第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(15), 2014. 招待講演
 - 9) 三浦健一郎、**橋本亮太**、藤本美智子、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、眼球運動特徴を用いた統合失調症と健常群の鑑別、第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(14), 2014. ポスター
 - 10) Yamamori H, **Hashimoto R**, Fujita Y, Numata S, Ysuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Umeda S, Ito A, Ohmori T, Hashimoto K, Takeda M. Changes in plasma D-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after treatment with clozapine. 第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(14),2014 ポスター
 - 11) Ohi K, **Hashimoto R**, Ikeda M, Yamashita F, Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Weinberger DR, Takeda M. Genetic Risk Variants of Schizophrenia Associated with Left Superior Temporal Gyrus Volume. 第 9 回日本統合失調症学会、京都、3.14-15(14),2014 ポスター
 - 12) 安田由華、**橋本亮太**、大井一高、山森英長、梅田知美、藤本美智子、武田雅俊、孤発性自閉症スペクトラム障害のトリオにおけるエクソーム解析による de novo 変異の同定、新学術領域研究「脳疾患のゲノム情報」第二回研究班会議、東京、3.8,2013. 口頭
 - 13) **橋本亮太**, こころの病気ってどんなの?、大阪大学 21 世紀懐徳堂 i-spot 講座 (2013 年度後期)「ココロを科学する」シリーズ、2.18, 2014 講演
 - 14) **橋本亮太**, 統合失調症患者専門外来と治療抵抗性統合失調症への果てなき挑戦、統合失調症 Web Evening Seminar、大阪、1.23, 2014 講演
 - 15) **橋本亮太**, 山森英長、大井一高、安田由華、梅田知美、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 Neurogranin 遺伝子 (NRGN) の機能解析、第 10 回 NDDC-JSG 会議、大阪、1.21,2014. 口頭
 - 16) **橋本亮太**, 治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦: 治療のゴールはどこにあるのか?、大日本住友製薬 Q's 研究所講演会「統合失調症を再考する」、徳島、1.17, 2014 講演
 - 17) 三木健司、史賢林、**橋本亮太**、行岡正雄、リウマチ類縁疾患と線維筋痛症、第 28 回日本臨床リウマチ学会、千葉、11.30-12.1, 2013 教育講演
 - 18) **橋本亮太**, 座長、ワークショップ 4「クロザピンの臨床」、第 26 回日本総合病院精神医学会総会、京都、

11.29-30(30),2013

- 19) **橋本亮太**、治療抵抗性統合失調症への果てなき挑戦：臨床現場から最先端研究まで大分県 Clozapine 講演会、大分、11.22, 2013 講演
- 20) **橋本亮太**、司会、第四回脳表現型の分子メカニズム研究会、博多、11.16-17,2013
- 21) **橋本亮太**、慢性疼痛の診断と治療：精神医学的見地から、第3回 宮城運動器の痛みを考える会、仙台、2013.11.14 招待講演
- 22) **橋本亮太**、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦：治療のゴールはどこにあるのか？、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 <CNP+NP> 合同シンポジウム 2「難治性病態の打開に向けて～統合失調症～」、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、沖縄、10.24-26(25),2013. 招待講演
- 23) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、下寺信次、**橋本亮太**、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、治療抵抗性統合失調症のバイオマーカー、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 <CNP+NP> 合同シンポジウム 2「難治性病態の打開に向けて～統合失調症～」、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、沖縄、10.24-26(25),2013. 招待講演
- 24) 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、クロザピン治療を受けた治療抵抗性統合失調症患者血漿中の 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 合同年会、沖縄、10.24-26(25),2013. ポスター
- 25) 大井一高、**橋本亮太**、山森英長、安田由華、藤本美智子、梅田知美、福永雅喜、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メカニズム解析による遺伝子多型の脳構造への影響：包括的 VBM 解析、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、沖縄、10.24-26(25),2013. ポスター
- 26) 宇野恭介、徐承姫、松村祥平、大井一高、**橋本亮太**、西澤大輔、池田和隆、酒井規雄、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美、精神疾患に関連する PCL0 SNP

rs13438494 の分子生物学的検討第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年会、沖縄、10.24-26(25),2013. ポスター

- 27) **橋本亮太**、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム、国立病院機構琉球病院「琉球セミナー」、沖縄、10.23,2013 招待講演
- 28) **橋本亮太**、司会、ポスターセッション P5、第54回日本児童青年精神医学会総会、札幌、10.10-12(10),2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：安静時 fMRI を用いた診断アルゴリズム作成

研究分担者 飯高 哲也
名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授

研究要旨

精神疾患の臨床診断はいまだ症候論的な疾患分類の域に留まっており、中枢神経系の生物学的要因に基づいた効果的な診断法の発見と開発が強く望まれている。脳の非侵襲的計測法である機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging: fMRI）は、このような精神疾患のバイオマーカー候補として注目されている。本研究では安静時に撮像された fMRI の時系列データを元に、各脳領域間の活動の相関マトリクスを作成した。さらに得られたマトリクスのパターン認識により、患者と健常者を効果的に判別する手法を開発することが目的である。このために行列計算ソフトウェアである、Matlab に導入されている Support Vector Machine を用いた判別方法を考案した。日本人の精神疾患脳画像データベースは未整備なため、米国における他施設共同研究データベースからデータを取得した。640 名の被験者から得られた安静時 fMRI と臨床所見データを用いて、本手法により自閉症患者と健常者の判別を行った。その結果は、精度 57%、感度 56%、特異度 58%であった。本手法を用いれば多数例の脳画像をデータ駆動的に処理し、その判別を効率的に行うことが可能である。本ソフトウェアは開発途上であり、今後さらに精度を高めるとともに、統計処理方法や他の機械学習アルゴリズムの導入を行う予定である。

A. 研究目的

今世紀の脳科学の目的は、未だ十分な診断・治療方法のないうつ病、自閉症、統合失調症などを含む精神疾患の克服である。このために患者群と健常者群の脳画像データは極めて重要な試料であり、その効果的な解析手法の考案が求められている。現時点でも世界中の研究者が、独自のデータ解析方法を開発・発表している。

また欧米の脳科学領域では、大規模・多施設共同研究が行われるようになっている。これにより多数例（1000 例以上）の実験データを、インターネット上で公開するプロジェクトが進んでいる。ここで公開されるデータは脳画像、臨床所見、遺伝子データなどで、いずれも完全に匿名化され研究者が自由に利用できる体制が整っている。このようなデータ共有の目的は、研究者個人の自由な発想と独自の技術により、データ駆動型科学を通じて 21 世紀における脳科学の発展を促すことであ

る。

機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）は、非侵襲的に脳の機能的情報を得ることができる医療用画像技術である。本手法は基本的に、神経細胞の興奮に伴う脳内の血流量の変化を画像化したものである。一般的には脳活動が亢進すると、画像上の信号コントラストが増加する方向に働く。MRI は被曝がなく同一被験者において何回でも撮像することが可能なことから、本研究目的に最もふさわしい手法と考えられる。大規模データベースから多数例の健常者と患者の脳画像データを取得し、さまざまな解析手法を試みることで、精神疾患のバイオマーカーを探る研究が世界中で進んでいる。

将来的にはわが国でも、気分障害の大規模脳画像データベースが構築される予定である。本研究の目的は第一に、その効果的な解析手法を考案することである。効果的とはすなわち、画像データを元に高い精度で患者と健常

者を分類することを意味している。このために安静時にとられた fMRI データを用い、脳内の 90 か所の領域から得られた脳活動の時系列データを解析した。時系列データの 90 領域間の相関係数をマトリクスとして表示し、そのパターン解析を通じて患者群と健常群を高い精度で判別することを目指した。またこのような大規模データでは、通常のグラフ化などの手法だけでは、その背景構造に迫ることはほとんど不可能である。そこで機械学習アルゴリズムを応用して、データの裏に潜む脳機能構造を明らかにすることも将来的な目的である。

2 群間の判別には、機械学習理論を元にしたサポート・ベクター・マシン (support vector machine: SVM) などが多く利用されている。本研究においても、科学行列計算ソフトである Matlab (Mathworks: <http://www.mathworks.co.jp>) を用いて SVM 解析を行った。今回の報告は主に SVM を用いた 2 群の判別を行うための、fMRI データ処理手順と大規模データベースを利用した予備的解析結果について述べる。

B. 研究方法

Echo Planar Image (EPI) 法で撮像された機能的脳画像を研究に用いた。被験者は課題を行わず、スキャンの間はただ安静にしているように指示された。各被験者の時系列画像データを Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) により標準脳空間に位置合わせし、形の異なるすべての被験者の脳画像を同一空間で処理した。さらにバンドパスフィルター (0.01 - 0.08Hz) などの処理を行ったうえで、時系列データを標準化された脳領域テンプレート (Automated anatomical labeling: AAL) に基づいて 90 個の領域に区分した。

領域ごとにデータの平均値を取ることで、各被験者において 90 個の脳領域の時系列データを得た。これらの処理は Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF: <http://rfmri.org/>) を用いて行った。90 個の数値に関して互いの相関係

数 (Pearson's correlation coefficient) を計算し、さらにこれを標準化 (Fisher's Z transformation) した。得られた結果を 90×90 の脳領域間相関マトリクスとしてグラフ化したものが下に示されている。

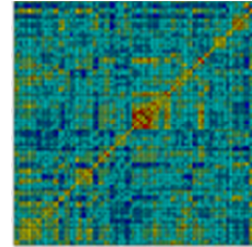


図: 90×90 のマトリクスの縦と横は、それぞれ AAL における 90 の脳領域を示している。対角線のデータは同部位の相関 ($r=1$) であり、計算からは除いた。対角線の上下半分のデータは相同である。対角線から上半分のデータ (405 個) を用いて解析を行った。

この相関マトリクス内のすべてのデータを用いることは計算量からも非効率的であり、得られた判別結果も芳しくなかった。そのため相関マトリクスから、どのデータを抽出するか (feature selection, 特徴選択) が大きな問題であった。そこで 2 群間の差の効果量を見ながら、その絶対値を変えることで異なった判別結果を得た。それらの結果に対して多項式をフィットさせ、最も判別率が高くなる効果量を決定した。その効果量において決定される各被験者の相関マトリクスを SVM に代入することにした。

今回は日本人気分障害のデータベースが構築中であることから、既に米国で多数例の安静時 fMRI データが集積されているサイトからデータを得た。Autism Brain Image Data Exchange (ABIDE: http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/) は自閉症関連のデータベースでは、世界的に最も症例数が多いことで知られている。この多施設共同研究サイトから、640 名におよぶ脳画像と臨床所見のデータを得た。データは匿名化されており、元々の研究施設において倫理委員会の承認と被験者同意が得られている。また名古屋

屋大学医学部倫理委員会においても、このような共有データの研究目的の使用に関する承認を得ている。

今回得られたデータは自閉症患者 312 名と健常者 328 名で総数 640 名という、過去に例のない大規模なものである。被験者の平均年齢は約 13 歳（6 歳から 19 歳まで）で、男女はそれぞれ 540 名と 100 名である。脳画像データである安静時 fMRI は、被験者がスキャナー内で安静にしている約 6 分間に連続して取られた時系列の画像である。

Matlab Toolbox を用いた SVM 解析ソフトウェアの開発（メディカルトライシステム社との共同開発）

●機能概要

相関マトリクスによって表現されるデータを健常群と患者群の 2 グループとして入力し、Support Vector Machine を用いた判別方法により、Leave-one-out Cross Validation (LOOCV) および Permutation Test を行う。

●詳細仕様

基準データとして健常者データをまとめた CSV ファイルを指定する。疾患データとして患者データをまとめた CSV ファイルを指定する。

●SVM と LOOCV

判別方法としてグループ判別に使うアルゴリズムを選択する（今回は SVM のみ対応するが、将来的には他のアルゴリズムも採用する）。解析ボタンを押すことで、基準データおよび疾患データをもとに SVM と LOOCV を実行する。実行後、正解率と標準偏差が表示される。

●Permutation Test

試行回数には Permutation Test の際のランダム試行回数を指定する。解析ボタンにより LOOCV の設定をもとに Permutation Test を実行する。実行後、LOOCV にて算出された正解率に対する、Permutation Test の結果割合が表示される。

●グループ判別

・入力データ：判定を行う結果データが格納

されたフォルダを指定する。

・判別結果：入力データを判別した結果を格納するファイルの保存先を指定する。

・判別方法：判別アルゴリズムを選択する。

今回は SVM のみ対応

・解析ボタン：基準データと疾患データと判別方法をもとに作成したモデルに基づき、入力データの判別を行う。結果は専用フォーマットのファイルに出力される。

●判別結果ファイル

判別結果ファイルは CSV 形式とし、以下の構成となる。

:	

ファイル識別子

ファイルバージョン

解析手法

ファイル名

結果

C. 研究結果

今回行った 2 群の判別結果は、以下のとおりである。

		判別結果	
		患者	健常者
臨床診断	患者	175	137
	健常者	138	190

数字は人数

感度 = 56%

特異度 = 58%

精度 = 57%

D. 考察

今回の解析では自閉症群と健常群の比較で差の効果量を計算し、その大きさによって特徴選択を行った。抽出されたデータを SVM を用いて判別したところ、一定の効果量データにおいて 2 群を 57% の精度で区別することが可能であった。この結果は現時点では被験者

数においては極めて大きい、精度においては不十分であった。しかし特定の仮説に基づいた解析ではなく、完全にデータ駆動型の解析により結果を出したことが特徴である。

本研究課題ではSVMを用いることで、マトリクスの数値パターンに基づいた解析を行った。さらに高い精度を示すマトリクスを探し、その背景にあるデータ構造を明らかにすることも将来的な目的である。これにより将来的に構築される日本人気分障害のデータベースを用いて、患者と健常者の脳機能結合性の相違を明らかにできると考えている。判別精度をさらに高めると共に、脳領域間の相関マトリクスをバイオマーカーとして実用化することを目指したい。

該当なし。

3. その他
該当なし。

E. 結論

データ駆動型科学を実践・応用し、高次元脳科学データの効率的な利用により、精神科診断技術に画期的な変化を起こすことを目的とした。本研究計画は脳科学における大規模・高次元データを機械学習の手法により解析し、疾患を判別する上での効果的なバイオマーカーを開発できる可能性を示している。このような研究は基礎研究から臨床への橋渡しとして、社会への影響という点ではきわめて大きいものがある。今回の解析結果により、今までの臨床研究では得られなかった自閉症患者の脳科学的バイオマーカーを開発する可能性を示すことができた。今後は本手法を、気分障害データにも応用する予定である。研究目的が達成できれば、臨床医学、精神医学、脳科学領域における大きな進歩と見なされるであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：多施設間共同研究における安静時機能的 MRI の撮像解析技術開発

研究分担者 花川 隆

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部 部長

研究要旨

うつ病をはじめとする気分障害による社会的損失は深刻な問題である。ところが、気分障害対策の礎となる精神疾患の診断は、基本的に患者の訴えに基づいてなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立していない。この問題を打破するために、気分障害の診断に有用な客観的バイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能結合 MRI [resting-state functional connectivity MRI (rsfcMRI)]を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能ネットワークの評価システムを構築し、診断補助検査として実用化することを目的とする。今回、異なる研究サイト、異なる MRI 装置と撮像条件から得られた健常被験者群の rsfcMRI データを群間で比較した。関心領域内の信号値など画質には機種間の差を認めしたが、デフォルトモードネットワーク領域間(後部帯状回と内側前頭前野)の機能的連関の指標の群間差(撮像条件の差)はさほど大きくないことが判明した。本研究班によるプロトコル統一、解析法のさらなる洗練によって、健常被験者群内のマーカーの分散はさらに小さくなると期待される。条件に影響されにくい頑強なバイオマーカーの作成は診断法確立への第一歩であり、今後、気分障害に関わる国民の保健・精神医療の進歩に向けて多大なる貢献が期待される。

A. 研究目的

うつ病をはじめとする気分障害による社会的損失は深刻な問題である。ところが、気分障害対策の礎となる精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。本研究は、オールジャパン体制の連携により、どの施設でも施行可能な、気分障害の鑑別診断に資する MRI 検査法の実用化を目的とする。その一つとして期待されている安静状態機能的結合 MRI (resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging : rsfcMRI)は、被験者に課題遂行を課さずに脳の機能的結合ネットワークに関する情報が得られることから、課題成績に影響されないバイオマーカーの確立に寄与することが期待されている。しかし、現在報告されている疾患研究のほとんどは単一サイト・同一のスキャナーから得られたデータを用いている。サイト間・機種間のデータの差を特徴量作成の時点で考慮に入れる事は、多施設で使用でき

るような汎化性の高い判別器を作る上で重要である。そこで、われわれは、まず rsfcMRI に用いられる echo planner imaging (EPI) 画像の画質と機能的結合の機種間の差を同定することを目的として、大阪大学との連携により予備的な検討を行った。

B. 研究方法

A 社製(大阪大学)、B 社製(国立精神・神経医療研究センター:NCNP)、C 社製(NCNP)の3テスラ MRI を用いて撮像された画像を用いた。被験者は、A 群が20人(女性14人、平均年齢 44±14 歳)、B 群が11人(女性5人、平均年齢 70±14 歳)、C 群が12人(女性9人、平均年齢 24±4 歳)であった。rsfcMRI の撮像時間は、A 群が5分間、B 群が6分間、C 群が7分間であった。撮像パラメーターもそれぞれ異なり、A 群が TR=2000 ms、B 群が TR=3000 ms、C 群が TR=3000 ms であった。以下に述べる解析は、Matlab®を利用した解析ツールである SPM と CONN toolbox を用いて行った。統計解析は、R を用

いておこなった。

(倫理面への配慮)

NCNP 並びに大阪大学の倫理審査委員会において承認を受けた研究に基づき、説明と同意のもと取得された画像データを、連結不可能匿名化した状態で解析した。

C. 研究結果

まず rsfcMRI の解析に良く用いられる特定の関心領域 (ROI) における時系列データの信号値の違いを比較するために、PCC (posterior cingulate cortex)、mPFC (medial prefrontal cortex)、及び左右の海馬に ROI をとり、その ROI 内の fMRI 信号の時系列データの平均値に対し、撮像群を要因とした次元配列分散分析、Bonferroni 補正による事後検定を行った。その結果、左右の海馬では A 群の信号値が B 群・C 群よりも有意に低く、mPFC では B 群の信号値が A 群・C 群よりも有意に高いという所見が得られた。PCC の信号値については、機種間に有意な差は認められなかった。次に、機能的結合の群間差を調べるために、ROI-to-ROI 解析と seed-to-voxel 解析を行った。どちらの解析においても、デフォルトモードネットワークである PCC と mPFC 間の相関には 3 群間で有意な差がなかった。

D. 考察

本研究で使用した画像は、複数の施設の複数の MRI 装置から得られたものであり、撮像プロトコルも相当異なる。また、被験者は全員健常成人であるものの、年齢に群間で大きな差がある。そのことを反映した、画像特性や、得られた時系列データなどに関しては様々な相違点が認められた。しかしながら、安静時のデフォルトモードネットワーク機能連関の相関係数には群間で大きな差はなかったことには注目すべきである。このことは、多施設由来の異なるプロトコルによる rsfcMRI データであっても、解析レベルの抽象化の程度によっては検査条件の差を吸収する安定なバイオマーカーが得られる可能性を示唆するからである。ただし、診断に寄与するバイオマーカー作成には、健常者群内の分散をできるだけ小さくした上で、疾患群と健常群間のデータ分散をできるだけ大きくすることが求められ、本結果がそのまま診断にバイオマーカー作成を保証するわけではない。現在、研究班内で撮像プロトコルの統一を進めており、異なるサイト・MRI 装置か

ら同一プロトコルを用いた rsfcMRI データが蓄積していく予定である。このデータセットにおける機種差の影響の検証を進めていくとともに、独立成分分析と機械学習を組み合わせた解析法の開発を進めており、その結果からさらに機種間の相同点・相違点、及び rsfcMRI による気分障害の診断の可能性と限界が明らかになることが期待される。

E. 結論

今回、全く異なる MRI 装置と撮像条件から得られた健常被験者群の rsfcMRI データを比較した。画質の差と比べて、領域間の相関の差は小さく、本研究によるプロトコル統一、解析法のさらなる洗練によってその差はさらに小さくなると期待される。頑強なバイオマーカーの作成は診断法確立への第一歩であり、今後、気分障害に関わる国民の保健・精神医療の進歩に向けて多大なる貢献ができると期待される。

なお、本研究は、大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子統御機構研究センターの橋本亮太准教授、国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部研究員の緒方洋輔、同研究補助員の岡右里恵との共同研究として行われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura N, Jimura K, DaSalla CS, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y: Dissociable neural representations of internal and external wrist coordination in human motor cortices. Neuroimage In press(doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.046)
- 2) Hakamata Y, Izawa S, Sato E, Komi S, Murayama N, Moriguchi Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H: Higher cortisol levels at diurnal trough predict greater attentional bias towards threat in healthy young adults. J Affect Disord 151(2):775-9, 2013.
- 3) Ban H, Yamamoto H, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Ejima Y: Topographic representation of an occluded object and the effects of spatiotemporal context in human

- early visual areas. *J Neurosci* 33(43): 16992-17007, 2013.
- 4) Shitara H, Shinozaki, Takagishi K, Honda M, **Hanakawa T**: Representations of movement and sensory afferents in motor areas as revealed by simultaneous neuroimaging and brain-/nerve-stimulation. *Front Hum Neurosci* 7: 554, 2013.
 - 5) Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, **Hanakawa T**: Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. *J Neurosci* 33(34): 13663-13762, 2013.
 - 6) Omata K, **Hanakawa T**, Morimoto M, Honda M: Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep brain structures: A simultaneous EEG-fMRI study. *PLoSOne* 8(6): e66869, 2013.
 - 7) Tanaka S, Ikeda H, Kasahara K, Kato R, Tsubomi H, Sugawara SK, Mori M, **Hanakawa T**, Sadato N, Honda M, Watanabe K: Larger right posterior parietal volume in action video game experts: a behavioral and voxel-based morphometry (VBM) study. *PLoSOne* 8(6): e66998, 2013.
 - 8) Kasahara K, Tanaka S, **Hanakawa T**, Senoo A, Honda M: Lateralization of brain activity in the parietal cortex is associated with behavioral effects of transcranial direct current stimulation on a mental calculation task. *Neurosci Lett* 545: 86-90, 2013.
 - 9) Yamamoto H, Kita Y, Kobayashi T, Yamazaki H, Kaga M, Hoshino H, **Hanakawa T**, Yamamoto H, Inagaki M: Deficits in magnocellular pathway in developmental dyslexia: A functional magnetic resonance imaging-electroencephalography study. *J Behav Brain Sci* 3: 168-178, 2013.
 - 10) Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Sawamoto N, Aso T, **Hanakawa T**, Kinoshita M, Matsumoto R, Mikuni N, Amano S, Fukuyama H, Takahashi R: Internal structural change in the hippocampus using 3 Tesla MRI in mesial temporal lobe epilepsy. *Intern Med* 52(8): 877-85, 2013.
 - 11) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, **Hanakawa T**, Watanabe K, Honda M: Transcranial direct current stimulation increases the extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Front Syst Neurosci* 7(6):1-8; 2013.
2. 学会発表
 - 1) Hosoda C, Osu R, **Hanakawa T**: Behavioral significance of premotor area reorganization associated with learning of motor sequence-a multimodal imaging study. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 2014.3.20, Estrel Hotel and Convention Center Berlin, Germany
 - 2) Hoshino H, Omata K, Abe M, Honda T, **Hanakawa T**: Activity and functional connectivity of the premotor-parietal network modulate intrinsic power changes of mu rhythms. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 2014.3.20, Estrel Hotel and Convention Center Berlin, Germany
 - 3) 草野 利樹、倉重 宏樹、南部 功夫、守口 善也、**花川 隆**、和田 安弘、大須 理英子: 安静時脳活動に内在するボクセルレベルでの運動表現. 電子情報通信学会ニューロコンピューティング (NC) 研究会. 玉川大学、2014.3.17
 - 4) 古澤 嘉彦、藍原 由紀、川端 康尋、小林 恵、滝澤 歩武、三橋 佳奈、**花川 隆**、坂本 崇、村田 美穂: パーキンソン病の体幹の動作緩慢における電気生理学的検討およびリドカイン治療の有用性の検討. 第12回姿勢と歩行研究会、興和株式会社東京支店 大ホール、2014.3.8.
 - 5) **Hanakawa T**: Persistence control in goal-directed behavior, CiNet Seminar, 2014.2.20、大阪大学
 - 6) 太田順、今水寛、関和彦、浅間一、出江紳一、芳賀信彦、近藤敏之、内藤栄一、村田哲、**花川隆**、高草木薫、稲邑哲也: 身体性システム科学の構築を目指して. SSI2013 (計測自動制御学会システム・情報部門学術講演会), 2013.11.18, 大津
 - 7) K Kita, J Izawa, C Hosoda, M Honda, **T Hanakawa**, R Osu: Brain structure constraints a cost for optimization in muscle force distribution problem. Sfn2013, 2013.11.10, San Diego Convention Center, CA, USA.
 - 8) C Hosoda, K Tanaka, M Tatekawa, M Honda, R Osu,

T Hanakawa: Neural substrate of making it through the goal. SfN2013, 2013.11.10, San Diego Convention Center, CA, USA.

- 9) H Kurashige, Y Isogaya, K Amemiya, Y Moricguchi, T Hanakawa, Y Otaka, R Osu: Interregional comparison of commonality and individuality in anatomical connectivity across subjects. SfN2013, 013.11.10, San Diego Convention Center, CA, USA.
- 10) Hosoda C and Hanakawa T: Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. Society for the Neurobiology of Language. 2013.11.7, San Diego Westin Hotel
- 11) **花川 隆**: 多次元イメージングによる脳可塑性研究. 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会. Expert lecture. 2013.11.7、高知県立県民文化ホール.
- 12) Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, Hanakawa T: Frontal pole structure predicts determination to succeed. Adolescent brain & mind and self-regulation, 2013.10.27, University of Tokyo
- 13) 古澤 嘉彦、藍原 由紀、岩田 泰幸、田港 朝也、向井 洋平、武井 智彦、坂本 崇、**花川 隆**、村田 美穂: パーキンソン病の腰曲り評価における受動的立位試験の有用性. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2013.10.10, 東京・京王プラザホテル

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

分担研究課題：気分障害補助診断法としてのMRI についての NIRS をモデルとした実用化システム開発研究

研究分担者 福田正人

群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学・教授

研究要旨

精神疾患の診断と治療についての臨床検査としてMRI 検査を利用可能にしていくために、実用化について先行している近赤外線分光鏡法（near-infrared spectroscopy (NIRS)）をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。その結果、先進医療を経て保険収載を目指すという取り組みが適切であること、保険収載に当たっては多数の対象者についての多施設研究を行ってその有用性を確認し、論文として発表することが重要であることが明らかとなった。こうした取り組みは、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

精神疾患の診断と治療についての臨床検査としてMRI 検査を利用可能にしていくためには、精神疾患についての臨床検査を確立したモデルを参考にした取り組みが有用と考えられる。そこで、実用化について先行している近赤外線分光鏡法（near-infrared spectroscopy (NIRS)）をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。

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。

精神疾患については、2009年4月に「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、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。

(1) 先進医療の適応

先進医療の対象となるのは、うつ症

状を呈している、ICD-10のF2(統合失調症圏)またはF3(気分障害圏)が強く疑われる、脳器質的疾患に起因するものではない、の条件を満たす場合である。13000円程度で実施している医療機関が多い。

(2)先進医療の施設基準

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

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

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

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

B. 研究方法とC. 研究結果

(1) 多施設共同研究の実施と論文発表

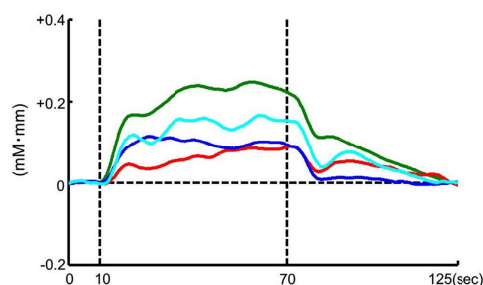
先進医療と同じ検査法を用いた多施設

共同研究を行い、その結果を論文として発表した(Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507)。

多施設論文の概要

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

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



第二は、診断の仕方についての前提で、うつ状態にある「双極性障害または統合

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

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

プレスリリース

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

【概要】

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

群馬大学大学院 医学系研究科 神経精神医学 教授 福田正人、東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野 助教 滝沢龍、教授 笠井清登らのグループは、うつ症状を伴う精神疾患（大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症）の鑑別を診断

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

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

【研究の背景】

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

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

こうした診断や治療に役立つバイオマーカーとして、血液検査を筆頭に、さまざまな試みが行われています。神経画像測定 (Neuroimaging) もその一つの候補で

あり、特に光トポグラフィー検査は、簡便で非侵襲的であり、明るい部屋で自然な座った姿勢で、短時間に検査を受けることができることから、患者さんへの負担が少ないものです。病状や身体的条件による制約が少ない利点があるため、精神疾患のための臨床応用の面から期待されています。日本では、精神医療分野で唯一の先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として2009年に承認され、その有用性の評価が日本全国で続いています。

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

【研究の内容】

本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター (NCNP)・昭和大学 (現・慶應大学)・福島県立医科大学・鳥取大学・三重大学の多施設共同研究として進め、精神疾患 673 名・健常者 1,007 名を対象としました。共通して「うつ症状」がある 3 つの精神疾患 (大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症) のうち、一人一人をどの程度正確に鑑別できるかを、光トポグラフィー検査による脳機能計測の指標から検討しました。1 施設のデータでの結果だけでなく、同じ

脳機能指標を用いて、全く独立に計測した残りの6施設データでも同様の結果が得られるかを再確認することで、一般化への可能性の高さを確認することを目的としました。

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

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

【今後の展望】

本成果は、精神医療分野におけるバイオマーカーとしての可能性の一端を示したものです。今後の研究では、治療の必要性の判断、治療効果の判定、予後の予測、スクリーニングなどのツールとして、この方法論だけでなく様々な方法論で、応用の可能性をさらに検討していくべきであると考えています。

光トポグラフィーの信号は、年齢や性別によって多少異なる傾向があると言われており、本研究では各疾患群の年齢と性別の割合を同じように揃えて検討しま

した。一方で、年齢と性別を揃えずに検討しても同様な結果になることも確認しました。そのほか、自律神経系などの身体状況や脳解剖学的な個人差によって一部で影響を受ける可能性が指摘されており、さらなる研究が必要です。将来これらの光トポグラフィー検査への影響を正確に組み入れることができれば、結果の精度向上にもつながると考えられます。

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

(2)保険収載内容

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

保険収載項目

D236-2 光トポグラフィー

2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの

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

ロ．イ以外の場合 200点

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。

D. 結論

精神疾患の診断と治療についての臨床検査としてMRI検査を利用可能にしているために、実用化について先行している近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS)をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。その結果、先進医療を経て保険収載を目指すという取り組みが適切であること、保険収載に当たっては多数の対象者についての多施設研究を行ってその有用性を確認して、論文として発表することが重要であることが明らかとなった。こうした取り組みは、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。

E 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- 1) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, **Fukuda M**, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- 2) Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, **Fukuda M**, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050].
- 3) Takizawa R, **Fukuda M**, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- 4) Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, **Fukuda M**, Kasai K (2013) A NIRS-fMIR investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043]
- 5) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, **Fukuda M**, Mikuni M (2013) Temporal lobe and

inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029]

【邦文雑誌】

- 1) **福田正人** (2014) 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める。メディカル朝日 2014年2月号:22-23.
- 2) **福田正人** (2014) 光トポグラフィー検査は精神科医療をどう変えるのか? ころの元気+ 8(1):20.
- 3) **福田正人** (2013) 精神科領域におけるNIRS画像. In: 北川泰久・寺本明・三村将 編 『神経・精神疾患診療マニュアル』(日本医師会雑誌 第142巻・特別号(2)) S12.
- 4) **福田正人** (2013) 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理. 精神経誌 115:187-193.

【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.

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.

【シンポジウム・招待講演 等】

- 1) **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.
- 2) **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.
- 3) **福田正人**: NIRS データの特徴と波形判読の基礎. 第2回 NCNP 光トポグラフィ判読セミナー, 東京, 2013.11.16.
- 4) **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.
- 5) 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.

【一般演題】

- 1) 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.

3. その他

研究の成果について、以下のメディア報道があった。

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

分担研究課題：MRI プロトコル作成、放射線医学的読影、品質管理、診断アルゴリズム作成

研究分担者 國松 聡

東京大学医学部附属病院 放射線医学 准教授

研究要旨

現代におけるうつ病の急増は深刻な社会問題となっているが、その診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立していない。そのため、精神科臨床、精神科以外の診療あるいは健診でも有用なバイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能的 MRI (resting-state fMRI [rs-fMRI]) および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療における補助検査/診断法として実用化することを目的とする。加えて当施設においては、拡散テンソル MRI (diffusion tensor imaging: DTI) も併用することにより、構造的結合性についても検討することを目的としている。

本研究においては、気分障害と診断された患者について、遺伝子データ収集を行うとともに、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、これを診療の現場で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う。また、本研究は日常診療での実用化を目指すため、多施設において共通化した MRI プロトコルと臨床指標の策定が必要となる。初年度、研究代表者の元で、各施設がそれぞれ用いていた MRI プロトコルと臨床指標を持ち寄り、班会議にて議論を重ねて共通の MRI プロトコルと臨床指標を作成した。その内容に関しては、研究代表者がまとめたものとして、報告する。加えて、分担研究課題の一環として、研究参加者の放射線医学的読影と偶発所見の評価フォームを作成した。

現在、共通のプロトコルと臨床指標を用いて、データ収集を精力的に進めている。このような研究は、気分障害の新たな診断補助法の開発に役立つものと考えられる。

A. 研究目的

近年のうつ病をはじめとする気分障害の急増は、深刻な社会問題となっているが、精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IV や ICD-10 による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。

気分障害の診断は症状に基づいて行われるが、過去の躁病のエピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されることがある。また、うつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗

うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、オールジャパン体制の連携によりどの施設でも施行可能となるような、うつ症状を呈する気分障害であるうつ病と双極性障害の鑑別診断や、統合失調症との鑑別診断に資する MRI 検査をはじめとするバイオマーカーの実用化を目的とする。

B. 研究方法

3次元脳構造画像と rs-fMRI のプロトコルを持ち寄って、議論を重ねて、共通プロトコルの作成を行った。また、分担研究課題として、研究参加者の放射線医学的読影と偶発所見の評価フォームを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした研究である。遺伝子資料の解析も含む研究であるため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画を、当該研究施設での倫理委員会において所定の審査ならびに承認を受けた上で研究を行った。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)などに関し、当該施設のルールを厳守した。

本研究分担者はそのうち、MRI画像のプロトコル作成、ならびに、放射線医学的読影と品質管理を担当するが、これらの画像資料について、あらかじめ匿名化を行うことにより個人情報管理を徹底した。

C. 研究結果

rs-fMRI画像に関し、班会議において種々の撮像断面を視覚評価し、合議により海馬に平行な断面での撮像が至適であると判断された。また、rs-fMRI画像に関し解析の際に問題となるMRI装置固有の静磁場歪みの補正法に関する一連のシステムを、当該施設のMRI向けに構築した。

分担研究課題である、研究参加者の放射線医学的読影においては、本年度の研究参加者の内ではunidentified bright object (UBO) 1例、ベルガ腔を1例を認めたが、いずれも医学的な重要性は乏しく、その結果は倫理的配慮に基づき該当する研究参加者に伝達した。

D. 考察

従来の、精神医学研究においては、各施設での検査方法や臨床評価方法が異なるため、大規模な多施設共同研究は難しかった。よって、今回、本邦の脳画像研究の中核的な研究機関が集まって、方法論の統一を行ったことは、画期的であると言える。今後、共通化した方法論を用いた成果が得られることにより、実用化に近づくことができると考えられる。

また、少数例ではあるが、研究参加者の放射線医学的評価において、2例において臨床的緊急性のほとんどない偶発所見を認めた。これらの偶発所見の頻度や種類についても明らかにすることができると期待される。

E. 結論

我々は、多施設間で共通化したMRIプロトコルと臨床指標の作成を行うことにより、一連の研究システムの構築を図った。今後2年間継続して症例を蓄積し研究を行うことによって得られると考えられる診断補助法の確立は、医療行政上、大変有意義であり、将来的に国民の保健・精神医療への貢献が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Hayashi N, **Kunimatsu A**, Ohtomo K, Aoki S. Depressive symptoms and neuroanatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Neuroimage Clin.* 2014;4:481-7.
- 2) Anemiyama S, **Kunimatsu A**, Saito N, Ohtomo K. Cerebral Hemodynamic Impairment: Assessment with Resting-State Functional MR Imaging. *Radiology.* 2014;270:548-55.
- 3) Hayakawa YK, Kirino E, Shimoji K, Kamagata K, Hori M, Ito K, **Kunimatsu A**, Abe O, Ohtomo K, Aoki S. Anterior Cingulate Abnormality as a Neural Correlate of Mismatch Negativity in Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2013;68:197-204.

2. 学会発表

- 1) **Kunimatsu A**, Mori H, Katsura M, Kunimatsu N, Ohtomo K. Intracranial CT and MRI pseudolesions: a practical guide. ECR 2014, Vienna, Austria, Mar. 6-10, 2014 poster
- 2) **國松 駿**. Clinical application of MRI: Recent Advances. 2nd International Joint Symposium "Ultra High Field-MRI". 東京, 11.14, 2013 講演

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：気分障害の Imaging genetics

研究分担者 中村 元昭

横浜市立大学、神奈川県立精神医療センター、昭和大学 客員研究員

研究要旨

近年のうつ病の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。精神疾患の診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立しておらず、精神科臨床、精神科以外の診療あるいは健診でも有用なバイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能的MRI（resting-state fMRI [rs-fMRI]）および構造MRIを用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、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。

うつ病・双極性障害・統合失調症の患者について、MRI検査を行うとともに、その背景を明らかにするために遺伝子データ収集を行い、その結果にもとづいてMRI検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う。

本研究は診療場面での実用化を目指すため、多施設において共通化したMRIプロトコルと臨床指標が必要となる。今までは、各施設で独自のプロトコルや臨床指標を使っていたため、共通化することが困難であるという問題点があった。初年度、研究代表者の元で、各施設がそれぞれ用いていたMRIプロトコルと臨床指標を持ち寄り、班会議にて議論を重ねて共通のMRIプロトコルと臨床指標を作成した。その内容に関しては、研究代表者がまとめたものとして、報告する。

平成25年度は昭和大学附属烏山病院へのMRI設置のための準備を行い、平成26年3月に3テスラMRI装置が設置された。

現在、共通のプロトコルと臨床指標を用いて、データ収集を開始する準備を進めている。このような研究は、気分障害の新たな診断補助法の開発に役立つものと考えられる。

A. 研究目的

近年のうつ病をはじめとする気分障害の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。現在、DSM-IVやICD-10による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エ

ピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、オールジャパン体制の連携によりどの施設でも施行可能となるような、うつ症状を呈する気分障害であるうつ病と双極性障害の鑑別診断や、統合失調症との鑑別診断に資するMRI検査法の実用化を目的とする。

B. 研究方法

3次元脳構造画像とrs-fMRIのプロトコルを持ち寄って、議論を重ねて、共通プロトコルの作成を行った。臨床指標についても、プロトコルを持ち寄って、議論を重ね共通指標を作成した。

C. 研究結果

研究班会議において、本研究の基盤となる共通撮像プロトコルを決定し、臨床評価項目を確定した。神奈川県立精神医療センターならびに昭和大学附属烏山病院での気分障害患者ならびに健常者の被験者リクルート体制を構築した。平成26年6月には倫理審査委員会での審議を予定している。

サンプル収集の中軸となるのが、昭和大学附属烏山病院に新規に導入された3テスラMRI装置である。平成25年10月よりスキャナー室や操作室の図面設計に携わり、平成26年1月より工事着工され同年3月にはMRI装置が新たに設置された。以降は機器類の設定や調整を行い、平成26年5月からの稼働を可能とした。

D. 考察

今まで、精神医学研究においては、各施設での検査方法や臨床評価方法が異なるため、大規模な多施設共同研究は難しかった。よって、今回、本邦の脳画像研究の中核的な研究機関が集まって、方法論の統一を行ったことは、画期的であると言える。今後、共通化した方法論を用いた成果が得られることにより、実用化に近づくことができると考えられる。

E. 結論

我々は、共通化したMRIプロトコルと臨床指標の作成を行った。まだ、十分な成果は得られていないが、残り2年間継続して研究を行うことによって得られると考えられる診断補助法は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多

大なる貢献ができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe H, Nakamura M, Ohno T, Itahashi T, Tanaka E, Ohta H, Yamada T, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R. Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014 Apr;9(4):520-8.
- 2) Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R. Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94115.

2. 学会発表

- 1) 中村 元昭: シンポジウム7「ECT/TMSの今後」「rTMSの臨床導入に向けて(オープン試験での臨床経験から)」第26回日本総合病院精神医学会 京都テルサ(京都府)(2013年11月29日)
- 2) Nakamura M. Transcranial brain stimulation for major depression; present and near future. *Yokohama International Symposium for Life Design and Engineering*, March 6, 2014, Yokohama, Japan.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究
分担研究課題：構造 MRI プロトコル作成、品質管理、診断アルゴリズム作成、
診断ソフトウェア開発

研究分担者 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

MRI を用いた気分障害の診断補助法を開発するため、構造 MRI 画像の撮像プロトコル作成、画像品質管理、診断アルゴリズムの作成および診断ソフトウェア開発などを行う。本年度は研究参加施設の既存の撮像プロトコルを調査した上で海外の公開データなどから共通プロトコルを策定した。また、画像品質の定量化に向けたプログラムを開発した。

A. 研究目的

精神疾患の診療において MRI 検査はこれまで脳器質性精神疾患の除外を主な目的としていたが、近年の MRI 撮像法および解析法の発展により、灰白質体積計測などの詳細な脳形態解析が可能となってきている。うつ病や統合失調症などにおいてはこれまでに海馬や扁桃体、上側頭回や前頭葉の萎縮などが数多く報告されており、その有用性が既に裏付けられている。本研究では MRI の普及率が高い日本の医療・検診体制を生かした気分障害の診断補助法の開発の一環として、構造 MRI 画像の撮像プロトコルの標準化、原画像および解析結果の品質管理法や高精度脳体積計測法、診断アルゴリズムなどを開発し、最終的にこれらをまとめて診断ソフトウェアとしてパッケージ化することで気分障害の診断補助法を実用化することを研究の目的とする。

B. 研究方法

本年度は構造 MRI の撮像プロトコル作成とファントム撮像、画像品質管理のためのプログラム開発を行った。撮像プロトコルについては原則的に、構造 MRI 画像を主たる評価項目として用いている多施設脳画像研究の米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 (ADNI2) で用いられているものに準ずることとし、さらに施設ごとにこれまでのデータとの整合性や検査枠の時間的制約などを加味してボクセルサイズやパラレルイメージングの採用についての検討を行った。

ファントム撮像は現在使用している ADNI ファントムではコイル感度むらによる信号むら補正ができないことと最新型の 32ch フェイズアレイコイルに ADNI ファントムが物理的に入らないことなどに対処するため、より小型のファントムを購入してテスト撮像を行った。

画像品質管理プログラムは世界的に広く用いられているオープンソースの脳画像解析ソフトウェアである Statistical Parametric Mapping (SPM8) およびそのツールボックスである VBM8 toolbox を利用して独自のプログラムを開発した。

C. 研究結果

撮像プロトコルの標準化について、各施設のこれまでのデータとの整合性からボクセルサイズの等方化 (x,y,z 全方位 1mm にするなど) の採用について議論がなされたが、米国 ADNI の撮像プロトコル (<http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/mri-protocols/>) に準じるものとした。また、MRI 装置のモニタリングと幾何歪み補正のため原則として定期的な ADNI ファントムの撮像を行うこととした。パラレルイメージングの採用については原画像の品質管理の定量化手法を考案し新規にプログラムを開発した上で ADNI2 のデータを解析し、高速化による画質の劣化がほぼないことを確認した上で採用可とした。

原画像の品質管理のプログラムは SPM8 と VBM8 toolbox の処理結果を利用して、画像の信号むらを補正した上で灰白質・白質・脳脊髄液のコントラス

トを自動的に算出するものとして開発した。ADNI2 のデータから、同一被験者の同一検査で撮像されたパラレルイメージング有りと無しとの画像からこれらの指標を算出し、高速撮像によって画質の劣化（コントラストの低下）がないことを確認した。また、視認によるアーチファクトのチェックも行って、パラレルイメージングに特異的な大きなアーチファクトがないことも確認した。

ファントムは基準構造が同一の液体で満たされている直径が 180mm と 200mm のものを購入し、テスト撮像を開始した。

D. 考察

海外で先行している多施設脳画像研究の成果をベースに撮像方法の標準化がなされ、MRI を用いた気分障害の多施設共同研究体制が整った。また、これまで明確な指標のなかった原画像の品質管理法として定量性を持つ指標を提案し、装置間での画像品質の比較を可能とした。今後研究参加施設で収集されるデータを解析し、さらなる原画像および解析画像の品質管理法の開発を行うとともに、実際に脳体積計測を行い、気分障害の診断補助に有用な指標を見出していく予定である。

E. 結論

構造 MRI を用いた気分障害の診断補助法開発の一環として、撮像プロトコルの標準化とファントム撮像および原画像の品質管理のためのプログラム開発を行った。次年度以降で標準化されたプロトコルによって撮像されたデータの解析を行い、画像品質管理プログラムのバリデーションを行うと共に脳形態解析結果の装置間差の詳細な検討を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Med Phys. 41(2):022302, 2014. 2.

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし

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, 系川昌成, 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, 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.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.
中村元昭 (分担)	うつ病	精神保健福祉白書編集委員会	精神保健福祉白書(2014年版)	中央法規	東京	2013年	1

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
Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishimoto F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M.	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	2013

Ohji K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M.	Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia.	Journal of Human Genetics	58(10)	700-5	2013
Ohji K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M.	The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia.	Behavioral and Brain Functions	9(1)	40	2013
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.	Schizophrenia Research			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.	NeuroImage	85	518-526	2014
Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for	Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state.	NeuroImage	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-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task.	NeuroImage	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.	J Psychiat Res	47	1581-1589	2013
福田正人	可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める。	メディカル朝日	2月号	22-23	2014
福田正人	光トポグラフィ検査は精神科医療をどう変えるのか？	こころの元気+	8(1)	20	2014
福田正人	精神科領域におけるNIRS画像 . In: 北川泰久・寺本明・三村将 編『神経・精神疾患診療マニュアル』	日本医師会雑誌	第142巻・特別号(2)	S12	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。	精神神経誌	115	187-193	2013
Watanabe H, Nakamura M, Ohno T, Itahashi T, Tanaka E, Ohta H, Yamada T, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R.	Altered orbitofrontal sulcal cyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders.	Soc Cogn Affect Neurosci.	9(4)	520-8	2014
Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R.	Altered network topology and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study.	PLoS One	9(4)	e94115	2014

