

脳画像を用いた発症前 Alzheimer 病の機能変化の解明と、病態を反映した機能的指標の開発に関する研究（26－30）

主任研究者 中村 昭範 国立長寿医療研究センター
脳機能画像診断開発部脳機能診断研究室（室長）

研究要旨

本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いて Alzheimer 病(AD)の早期、特に前臨床期における脳の機能病態を詳細に解明すると同時に、AD の早期診断や治療モニタリングに資する機能的指標を探索し、その評価法を開発することである。

今年度得られた以下の主な成果について報告する。

- 1) 総登録者数は 158 名に達し、12 ヶ月後の follow up が 128 名、24 ヶ月後の follow up も 99 名のデータセットが得られた。
- 2) AD の前臨床段階にアミロイド蓄積に伴って生じる潜在的な機能的変化を捉える指標が MEG によって捉えられた。
- 3) 脳内アミロイド蓄積を反映する血液バイオマーカーにより、一般健康高齢者の中からアミロイド陽性の潜在的 AD リスク保持者（いわゆる preclinical AD）を高い感度で検出することができることが示された。
- 4) PiB PET の縦断的解析により、皮質平均 SUVR 値の変化がアミロイド除去薬の治療効果判定に有用で、比較的少数の症例数で有意な変化を検出できることが示された。
- 5) AD に伴う軽度認知障害(MCI) (症候性前認知症期：prodromal AD)における顔認知機能の変化について MEG を用いて検討を行い、Prodromal AD では顔の認知に関連した誘発脳磁場反応 N160m の潜時が延長し、その程度は紡錘状回の萎縮度と有意な相関があることが示された。

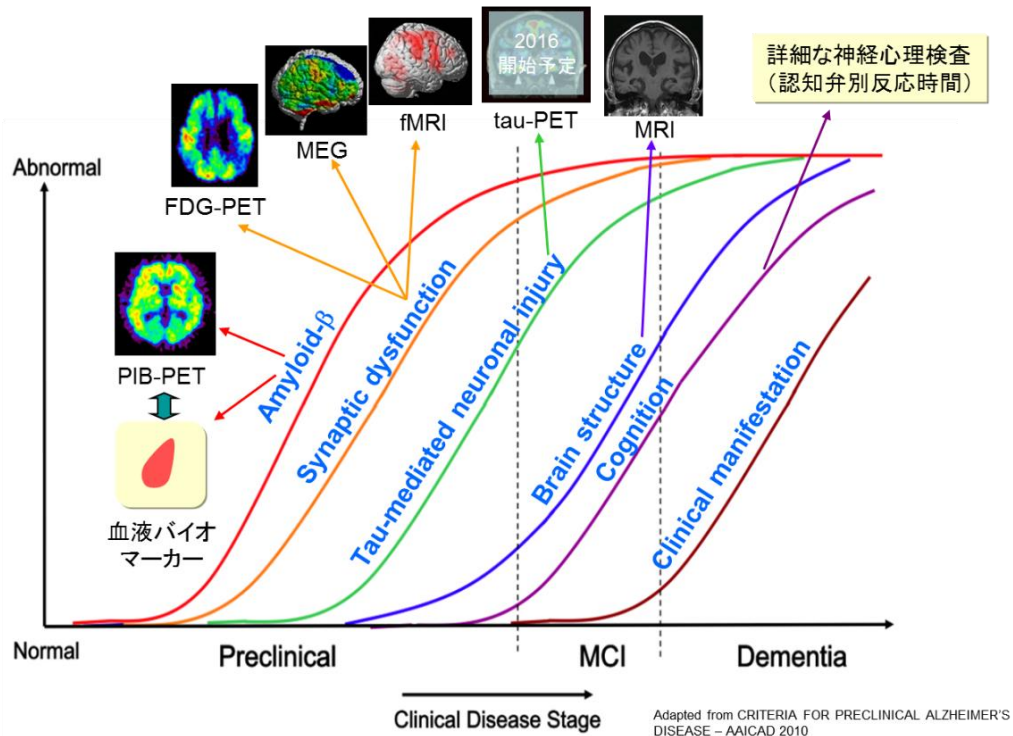
主任研究者
中村 昭範 国立長寿医療研究センター
脳機能画像診断開発部脳機能診断研究室（室長）

分担研究者
加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部（医長）
新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部（部長）

A. 研究目的

本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いて Alzheimer 病(AD)の早期、特に前臨床期における脳の機能病態を詳細に解明すると同時に、AD の早期診断や治療モニタリングに資する生物学的指標（脳画像による機能的指標や、血液バイオマーカー等）を探索し、その評価法を開発することである（下図）。

ADの進行における指標(仮説)と本研究の測定ターゲット



B. 研究方法

全体の概要：

本研究は健常高齢者、MCI、及び軽症 AD を対象とした探索的研究である。健常高齢者はシルバー人材センターや近隣の住民等から募集し、MCI 及び AD 患者はもの忘れセンター受診者を中心に募集する。登録者は可能な限り 1 年毎の follow up 検査を行って縦断的な解析を加えていくが、横断的なデータ解析にも重点を置く。

検査：

全対象者に以下の検査を行う。

1) amyloid imaging (登録時のみ、陽性者は可能なら follow)

11C-PiB-PET

2)tau imaging (PET 検査が可能になり次第)

THK5351 を使用することに決定し、合成装置も導入済み。放射性薬剤委員会の承認も得られ、平成 28 年度から開始可能となった。

3)functional imaging (可能な限り毎年)

a)MEG：自発脳磁図、誘発脳磁図（聴覚誘発反応等）

b)fMRI：安静時及び認知タスク（Default network 活動も捉える）

c)18F-FDG-PET

4)anatomical imaging (可能な限り毎年)

a)形態解析用の T1 強調画像

b)白質病変評価の撮像

5)神経心理学的検査 (可能な限り毎年行い、現有の認知予備能を評価する)

a)MMSE, ADAS-Jcog, Logical memory, GDS 等（もの忘れセンターのルーチンに準じた検査）

b)作業記憶、注意配分能力や抑制能力、反応時間の評価を含めた認知タスク

6)Life style 調査 (運動、食事、趣味、その他の知的活動等)

7) Apo E phenotype を含めた血液検査。田中耕一記念質量分析研究所との共同研究による血液バイオマーカー検査。

8)もの忘れセンターで行った検査（神経心理検査、血液検査、SPECT 等）も参考にする。本研究は前開発費課題（25-24）の研究資産を引き継ぐ形で進められる。各カテゴリーの目標登録者数の少なくとも約半数以上は tau imaging 以外、すなわち上記 1), 3-7) の検査が行われている。従って更なる n の拡充に注力しながら、同時に tau imaging の準備を進め、PET 検査が可能になり次第、これらの登録者に次年度より tau imaging 検査を追加していく。

データ分析：

1)横断的解析：まず PiB-PET の結果を参考にして、健常高齢者群や MCI 群の中で amyloid 陽性群と陰性群とを分離可能な脳の機能的指標の候補を探索していくと同時に、血液バイオマーカーのパフォーマンスについても検討していく。次に、これらの候補と amyloid 蓄積の部位や量との関係を詳細に解析し、amyloid 病理との関連を明らかにしていく。更に、これらの機能的指標候補と tau 蓄積との関連や、灰白質や白質の解剖学的変化との関連も明らかにしていく。

2)縦断的解析：上記で同定された生物学的指標の経年的な変化を詳細に解析し、amyloid 病理や tau 病理との関連が深い指標を更に絞り込んでいく。

(倫理面への配慮)

- 1)本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、独立行政法人国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認の下に行われている。
- 2)インフォームドコンセントのもとに、書面での同意が得られた者のみを対象に行われる。また、同意はいつでも任意に撤回できる。
- 3)本研究に必要な検査（PiB-PET, FDG-PET, MRI/fMRI, MEG, 神経心理検査）は被験者との話し合いの元、2日間以上の日程を調整して行う。それぞれの検査は被験者のペースを尊重して適宜休憩を取りながら行い、また、被験者が検査の中止を希望した場合は速やかに中止する。
- 4) 個人情報保護法に則り、被験者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。また、データは全て個人情報を切り離して、匿名化されたID管理のもとに行い、いかなる不慮の、あるいは悪意のデータ漏洩があっても、個人情報にたどり着くことはできないデータ形式に変換する。

II. 研究等の対象となる者（本人又は家族）の理解と同意

- 1)必ず対象者本人、またはそれが不能であれば家族（代諾者）の同意を得る。同意が得られた場合、原則的に本人及び家族に同意書に署名してもらうが、認知機能の低下により署名が難しい場合には、代筆であることを明記した上で家族（代諾者）が代わって署名することができる。
- 2)同意・非同意に対する本人の完全な自由意思を担保するため、研究への協力を依頼する場合は、利害関係・パワー関係が働かないように格段に留意し、非同意による不利益が本人やその家族に及ばないことを十分説明する。
- 3)説明は、研究、検査の目的を明らかにし、なるべく平易な言葉で相手の十分な理解が得られるまで行う。

III. 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性

- 1)¹⁸F-FDG PETは臨床検査でも使用され、放射線被曝量は健康診断における胃透視検査程度とされており、健康被害を与えない程度のもと考えられている。¹¹C-PIB PETについても同様と考えられる。
- 2)MRIの安全性はこれまでの広い臨床応用で証明されており、fMRIの安全性も同様であると認知されている。
- 3)MEGは完全に無侵襲な検査で、その安全性は世界的に認知されている。
- 4)検査中は体を動かさないので、身体的・精神的ストレスは皆無とは言えないが、被験者と密にコミュニケーションをとりながら適宜休憩を入れ、ストレスを最小限にする

ことに努める。また、検査中は被験者の様子を注意深く観察し、必要があれば直ちに中断する。

5)被験者には謝金を支払う。

C. 研究結果及び考察

1) 登録進行状況と PiB-PET 結果

今年度末時点での総登録者数は 158 名で、その臨床診断の内訳は AD 22 名、MCI 37 名、健康高齢者 (HC) 97 名、その他が 2 名である。これらの登録者のうち、PiB-PET の視覚判定でアミロイド陽性と判定された例は、AD 16/22 (72.7%), MCI 23/37 (62.2%), HC 16/97 (15.8%) である (図 1)。登録者のうち Base line 検査後の脱落例は 12 名で、129 名については 12 ヶ月後の follow up が、また 99 名は 24 ヶ月後の follow up まで行われている。

本報告時点での総登録者数

category	例数	PiB+	PiB-
AD	22	16	6
MCI	37	23	14
HC	97	16	81
others	2	1	1
合計	158	56	102

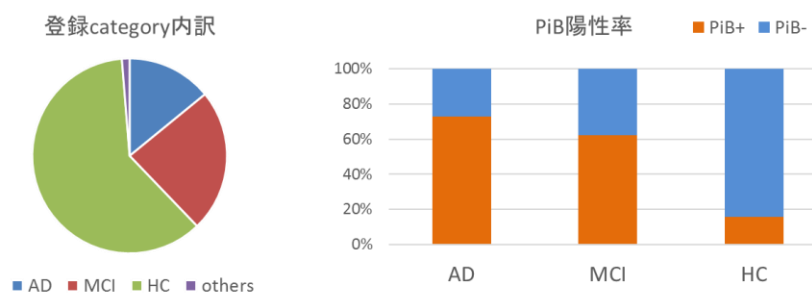


図 1：本プロジェクト登録者の概略

2) AD の前臨床段階にアミロイド蓄積に伴って生じる潜在的な機能的変化を捉える指標

近年、アミロイド蓄積から AD の発症までには十数年もの時間を要することが明らかになってきたが、アミロイド蓄積後に脳内に生じる変化を FDG-PET (局所ブドウ糖代謝の変化) や MRI (内側側頭葉の萎縮や皮質の非薄化) によって捉えられるのは、せいぜい発症の数

年前であり、アミロイド蓄積以外に何も変化が捉えられない **silent period** が 10 年近くも存在することが指摘されている (Villemagne et al., 2013)。従って、この間に脳に生じる潜在的な機能的変化を捉えられる早期の”**downstream marker**”を開発することは重要なテーマである。今年度は、前年度から取り組んでいた解析を更に発展させ、認知機能正常高齢者(CN)45 名を対象に、PiB-PET の視覚読影による判定でアミロイド陽性とされた 13 名(CN+)、及び、陰性と判定された 32 名(CN-)を対象に、MEG を用いて安静時自発脳磁場活動を測定し、脳ネットワークの機能変化を詳細に検討した。今回の検討では、特に AD の初期からアミロイド蓄積が認められ、AD に関連したブドウ糖代謝の低下とも関連の深い **Default Mode Network (DMN)**内の **Functional connectivity (FC)**の変化に焦点を当て、ROI ベースの解析を行った (図 2)。FC の評価には **Phase locking value (PLV)**を用いた。その結果、a) HC+群は HC-群に比べて、局所(Precuneus 内)の FC は有意に低下する一方、離れた領域間の FC は特に徐波帯域で有意に増大する、b)これらの FC の変化は、脳内アミロイド沈着量と有意に相関する、c)これらの変化は脳局所ブドウ糖代謝の変化や脳萎縮等が顕在化するよりも前の段階で捉えられる、こと等が明らかになった (図 3) (投稿中データにより、図 2, 3 は Homepage には載せられません)。

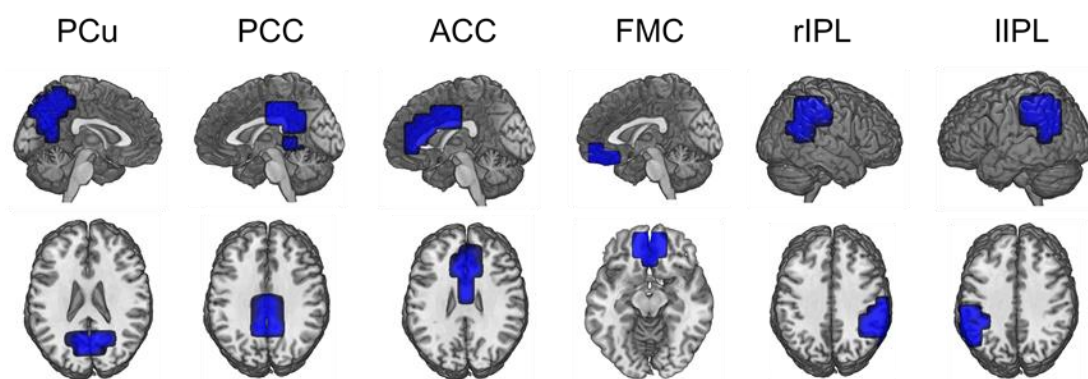
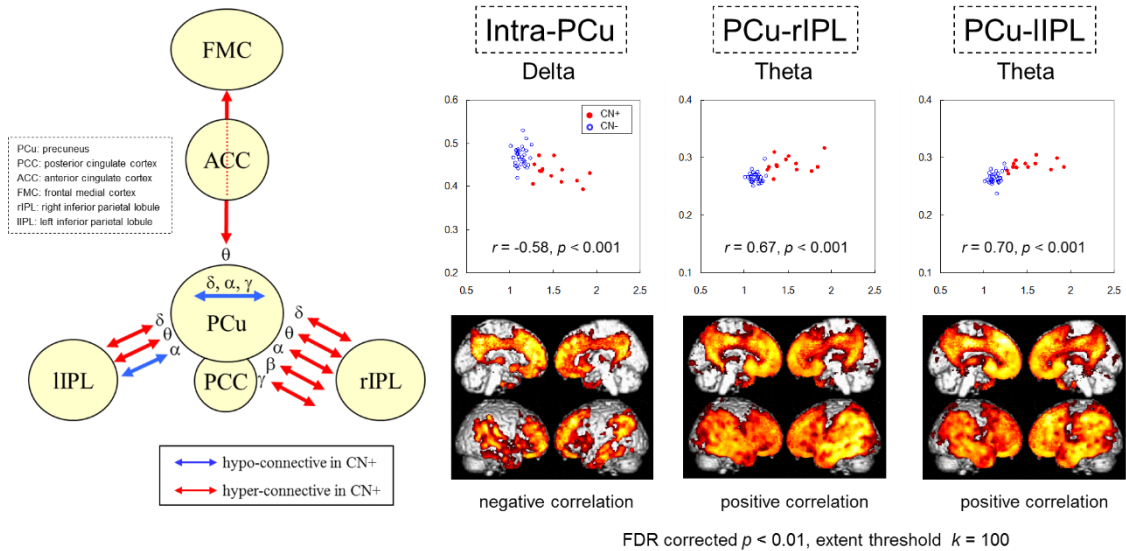


図 2 : 解析に用いた DMN 領域の ROI (Harvard-Oxford atlas を元に作成)

脳の安静時電氣的自発活動のFunctional Connectivity (FC)は、ADの前臨床期に潜在的に生じた機能変化を早期に捉える指標となる



FDR corrected $p < 0.01$, extent threshold $k = 100$

図3：(左) DMN の単一領域内(Precuneus 内)あるいは、領域間における FC の変化 CN+が CN-よりも有意に FC が低下している結合を青矢印、有意に増大している場合を赤矢印で示す。ギリシア文字は、対応する脳波帯域。(右上) 縦軸に FC の指標である PLV(phase locking value)、横軸に DMN 内のアミロイド蓄積量の指標となる PiB-DMNSUVR 値をプロットした散布図と相関解析の結果。(右下) PLV を covariate にした PiB-PET 画像との regression analysis の結果。PLV 値が局所アミロイド蓄積と有意な相関を示す部位が 3D 脳ボリューム上に可視化されている。

3) 脳内アミロイド蓄積を反映する血液バイオマーカー

脳内アミロイド蓄積は、AD の最も早期に生じる脳の病理学的変化と考えられており、この脳内 AB 蓄積の有無を早期に正確に把握することが、早期診断・早期治療介入の重要なポイントであるが、現在のところそれができる手段は PET によるアミロイドイメージング検査、もしくは髄液検査しか確立されたものはない。しかし、これらの検査は高コストで侵襲性も高いため、より低侵襲で簡便な検査法の開発が強く望まれている。最近、柳澤、田中らを中心とした研究グループは、AD に伴う脳内アミロイド蓄積を高感度に捉えることができる新たな血液バイオマーカーを開発した(Kaneko et al., 2014)。これは、血漿中の $A\beta_{1-42}$ と $A\beta$ 様ペプチドの APP669-711 の濃度比 ($APP669-711/A\beta_{1-42}$) を、超高感度の質量分析器 (MALDI-TOF MS) を用いて測定することにより、非常に高い感度で脳内 AB 蓄積状態を評価できるというものである。本開発費研究課題も、対象者のリクルート、及び画像解析において重要な貢献を果たした。この血液バイオマーカーは、一般健康

高齢者の中からアミロイド陽性の潜在的 AD リスク保持者（いわゆる preclinical AD）を高い感度（90.9%）、及び特異度（90.9%）で検出することができ、更に脳内アミロイド蓄積状態も定量的に推定することも可能であることを示す結果が得られた（図 4）。

血液バイオマーカーにより、前臨床期のADにおける脳内アミロイド蓄積の有無を、高い感度・特異度で定量的に推定可能である

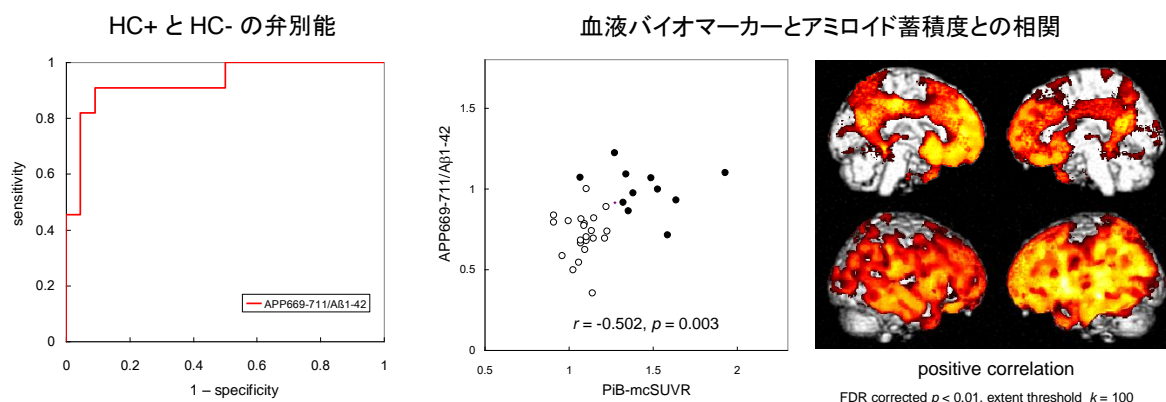


図 4：健康高齢者群における血液バイオマーカーのパフォーマンス

（左）APP669-711/Aβ1-42 による HC+ と HC- の弁別能力の ROC 解析結果 AUC 93.0 % と、バイオマーカーとして非常に高いパフォーマンスを示す。

（右）APP669-711/Aβ1-42 と皮質平均 PiB 集積度(mcSUVR)との相関。両者には有意な相関があり、脳内アミロイド蓄積の定量的推定に有用であることを示す。

4) PiB PET 皮質平均 SUVR 値の治療効果検出に必要な症例数の検討（分担報告書参照）

アミロイド PET は、アルツハイマー病の根本治療薬（抗アミロイド抗体など）の薬効評価に使用できることが期待されている。本研究では、PiB-PET の縦断的データを元に、PiB の皮質平均集積度 mcSUVR (mean cortical standard uptake value ratio) 値の 1 年間の変化率を算出し、その変動の統計学的有意性を検出するのに必要な症例数を power analysis によって検討し、薬効評価に用いる場合の有用性を検討した。対象は、PiB-PET 検査を約 1 年の間隔で行っており、アミロイド陰性と判定された健康高齢者(CNn) 4 例と、いずれも陽性と判定された健康高齢者(CNp) 11 例、軽度認知障害(aMCI) 11 例、アルツハイマー病(AD) 6 例のデータを用いた。

結果は、CNn 群の mcSUVR の 1 年間の変化率%が 0.47 ± 2.47 であったのに対し、陽性群では CNp が 5.89 ± 4.79 、aMCI が 4.52 ± 6.22 、AD が 6.42 ± 3.58 と、いずれも高い変化率を示し、mcSUVR の 5%の変動を検出するのに必要な症例数は CNn が 6 例、CNp が 15 例、aMCI が 23 例、AD が 9 例と推定された（表 1）。例えば Bapineuzumab の phase2

study では、PiB PET の集積度の 1 年あたりの変化率は、プラセボ群と比較して-18.7%、治療群の前値と比較して-6%であったとの報告(Lancet Neurol 2010)があることより、PiB-PET の mcSUVR 値は、比較的少数例でも治療効果の判定に有用であることが示唆された。

表 1：被検者の特徴と有意な変化を検出するのに必要なサンプルサイズ

	CNn	CNp	aMCI	AD
n	4	11	11	6
Age (visit 1)	68.8±1.5	72.1±4.5	74.9±4.8	75.0±4.2
MMSE (visit 1)	27-30	26-30	25-30	17-25
PiB visual read	Negative	Positive	Positive	Positive
mcSUVR (visit 1)	1.10±0.03	1.44±0.20	1.85±0.29	1.88±0.28
%change of mcSUVR	0.47±2.47	5.89±4.79	4.52±6.22	6.42±3.58
Estimated sample size for				
5% mcSUVR	6	15	23	9
1% mcSUVR	82	301	505	169

5) Prodromal AD における顔認知機能の検討 (分担報告書参照)

AD では、進行に伴い親しい人の顔さえもわからなくなることがよく知られている。本研究では、AD に伴う軽度認知障害(MCI) (症候性前認知症期：prodromal AD)において、顔の認知機能に変化が認められるかどうかを、MEG を用いて評価することを目的とした。顔の認知に関しては、これまで MEG/EEG や fMRI 等を用いた非常に多くの研究が行われており、紡錘状回顔領域 (FFA) が重要な役割を果たしていることが知られている(Kanwisher N, et al, 1997)。顔の視覚刺激に対して誘発される潜時 160~170ms の脳波/脳磁場成分は、N160/N160m (あるいは N170/N170m) とも呼ばれ、FFA 及びその近傍の活動を反映した反応と考えられている(Deffke I, et al, 2007)。この反応は加齢に伴い潜時が延長することを以前報告しているが(Nakamura A, et al, 2001)、prodromal AD ではこれが更に延長すると予測し、N160m 反応の潜時に注目して解析を行った。

対象は、PiB-PET 検査の結果 Aβ 陽性と判定された MCI 患者 16 名 (75.4±5.5 才, 男性 8 名)、及び、Aβ 陰性と判定された認知機能が正常な健康高齢者(CN) 21 名 (74.3±2.9, 男性 14 名)。ランダムに呈示される顔画像の性別判定を行う Oddball 課題実行中の脳活動を MEG を用いて記録した。得られた誘発脳磁場から脳表電流密度マップを作成し、N160m に対応した脳電気活動の time course を抽出して解析した。

その結果、N160m の頂点潜時は、MCI 群では全般的に CN 群に比べて潜時が延長しており、特に右、及び、優位反応の潜時は、有意な群間差を認めた (表 2)。更にこの潜時延長の程度と脳萎縮との関係を検討する目的で、SPM8 を用いて structural MRI との回帰分析を行ったところ、MCI 群において、右紡錘状回前部の灰白質体積と N160m 潜時に優位な

負の相関が認められ (図 5)、この領域の萎縮が MCI (prodromal AD)における N160m 反応の遅延と関連していることが示唆された。

表 2 : 各群における N160m の頂点潜時

	年齢	右	左	優位反応
MCI (n=16)	75.4±5.5	208.2±19.1	205.5±17.4	203.1±18.1
CN (n=21)	74.3±2.9	195.2±17.5	198.7±22.1	190.1±20.0

* $p < 0.05$ (t-test), 優位反応 : 左右反応のうち潜時の速い反応

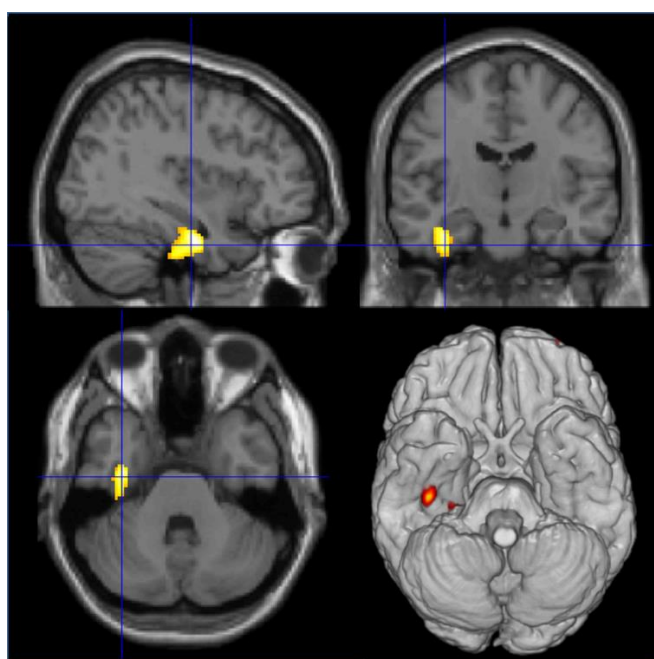


図5:MCIのN160m優位反応の頂点潜時と灰白質容積との回帰分析(負相関 : cluster level FWE $p < 0.05$)

D. 結論

登録被験者の follow up 検査も順調に進捗し、充実したデータセットが得られてきている。また、AD の前臨床段階のバイオマーカーとして、アミロイド蓄積を反映する血液バイオマーカーや、ネットワーク機能変化を捉える MEG マーカーが有用であることを明らかにした。加えて、PiB-PET の縦断的定量評価を用いることにより、アミロイド除去薬の治療効果判定が少数例でも可能であることも示した。更に、Prodromal AD における顔認知機能の変化が、紡錘状回の萎縮と関連のあることも示した。

E. 健康危険情報

「なし」

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ono K, Nakamura A, Maess B:
Keeping an Eye on the Conductor: Neural Correlates of Visuo-motor Synchronization.
Frontiers. Hum. Neurosci. 2015 Apr 2; 9:154
- 2) Maestu F, Peña JM, Garcés P, Gonzalez S, Bajo R, Bagic A, Cuesta P, Funke M, Makela J, Menasalvas E, Nakamura A, Parkkonen L, Lopez ME, del Pozo F, Sudre G, Zamrini E, Pekkonen E, Henson R, Becker J.
A multicenter study of the early detection of synaptic dysfunction in mild cognitive impairment using magnetoencephalography-derived functional connectivity. NeuroImage: Clinical, 2015 Aug 1; 9:103-9.
- 3) Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K
Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia
Ageing Research Review, 2016 Feb 11. pii: S1568-1637(16)30011-3.
- 4) Kato K, Nakamura A, Kato T, Kuratsubo I, Yamagishi M, Iwata K, Ito K.
Age-related changes in attentional control using an n-back working memory paradigm.
Experimental Aging Research (in press)
- 5) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group
Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の亢進 : SEF 回復曲線と PET amyloid imaging 併用による検討. 日本生体磁気学会誌 2015 vol28. (1) 158-159
- 6) 岩田香織, 根本哲也, 伊藤健吾, 中村昭範
舌の二点識別覚 : 脳磁図対応触覚刺激装置の開発とミスマッチ反応の測定. 日本生体磁気学会誌 2015 vol28. (1) 128-129
- 7) 齊藤千晶, 中村昭範, 山下英美, 水野純平, 小長谷陽子:
非言語性コミュニケーションシグナルを積極的に用いたリハビリテーション「ここに

こリハ」:- 多施設による試験的介入 - . 日本認知症ケア学会誌. 日本認知症ケア学会誌.
2015, 14(2), 494-502.

- 8) 新畑 豊、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾
脳の可視化からみた認知症の発症前診断. Bio Clinica 31 (4) 2016, (359)43-47

3. 学会発表

- 1) Nakamura A
Assessment of pathophysiological changes in Alzheimer's using multimodal neuroimaging.
The 1st NCGG-ICAH Symposium 2015, Jun 2,Obu
- 2) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Inui Y, Fukaya N, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group
One year changes in PiB SUVR values in Alzheimer's disease, amnesic cognitive impairment,
and cognitively normal subjects.
SNMMI 2015, June 6-10(9), 2015, Baltimore, USA
- 3) Wang P, Knösche T, Nakamura A, Maess B
Short-term plasticity of laminar synapticconnections in Alzheimer's disease - An MEG study
OHBM 2015, June 16, 2015, Honolulu, USA
- 4) Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Kato K, Bundo M, Arahata Y, Inui Y, Ito K, Nakamura A,
MULNIAD
Associations of the Locus Coeruleus, Education, and Digit Span Score: A Study of Magnetic
Resonance Imaging, Alzheimer's Imaging Consortium.
Alzheimer's Association International Conference 2015 July 18, 2015, Washington D.C. USA
- 5) Bundo M, Nakamura A, Kato T, Niida S, Iwata K, Sawado C, Ito K.
Amyloid deposition and ApoE4 carriers in idiopathic normal pressure hydrocephalus
Hydrocephalus2015, 2015 Sep 19, Banff, CA
- 6) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 加藤公子, 文堂昌彦, 岩田香織, 新畑豊, 堀部健
太郎, 伊藤健吾, MULNIAD study group
高齢者の「運動視」認知能力：行動学的、及びMRIによる形態学的検討
第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日, 新潟

- 7) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、岩田香織、文堂昌彦、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group
Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の亢進：SEF 回復曲線と PET amyloid imaging 併用による検討
第30回日本生体磁気学会、2015年6月5-6日、旭川
- 8) 岩田香織、根本哲也、伊藤健吾、中村昭範
舌の二点識別覚：脳磁図対応触覚刺激装置の開発とミスマッチ反応の測定
第30回日本生体磁気学会、2015年6月5-6日、旭川
- 9) 中村昭範
シンポジウム3「脳画像と脳病理をつなぐ」：アルツハイマー病に伴う、シナプス・ネットワーク機能の変化
第30回日本老年精神医学会、2015年6月13日、横浜
- 10) 藤原 謙、乾好貴、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑 豊、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾、MULNIAD study group
動態解析による PiB PET の評価
第21回東海脳神経核医学研究会、2015年8月29日、名古屋
- 11) 倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、岩田香織、木村ゆみ、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範
正常高齢者の認知機能の継時的変化：アミロイド PET 陽性群と陰性群の比較
第39回日本神経心理学会学術集会、2015年9月11日、札幌
- 12) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、伊藤健吾
特発性正常圧水頭症における黒質線条体ドーパミン神経機能
第74回日本脳神経外科学会学術総会シンポジウム、2015年10月16日、札幌
- 13) 岩田香織、乾好貴、藤原謙、辻本昌史、福田耕嗣、遠藤英俊、中村昭範、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD Study Group
PiB ダイナミック PET 早期画像により脳血流/糖代謝画像の代用は可能か？
第34回日本認知症学会学術集会、2015年10月2日～4日、青森
- 14) 藤原謙、加藤隆司、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑 豊、乾好貴、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group

PiB 皮質集積数値指標の比較：DVR(Logan, SRTM2)と SUVR

第 34 回日本認知症学会学術集会、2015 年 10 月 2 日～4 日、青森

- 15) 倉坪和泉、加藤隆司、岩田香織、木村ゆみ、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範
正常高齢者の認知機能の継時的変化：アミロイド PET 陽性群と陰性群の違い
第 34 回日本認知症学会学術集会、2015 年 10 月 3 日、青森
- 16) 中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、文堂昌彦、新畑豊、服部英幸、櫻井孝、
伊藤健吾、MULNIAD Study Group
アミロイド陽性認知機能正常高齢者におけるネットワーク機能の変化：脳磁図による
検討
第 34 回日本認知症学会学術集会、2015 年 10 月 2～4 日、青森
- 17) 加藤隆司、岩田香織、加藤公子、野口貴弘、武田章敬、乾好貴、鷺見幸彦、伊藤健吾、
中村昭範、MULNIAD Study Group
青班核の MRI 信号と作業記憶、教育年数、年齢との関係：認知機能正常高齢者での検
討
第 34 回日本認知症学会学術集会、2015 年 10 月 2 日～4 日、青森
- 18) 文堂昌彦、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、伊藤健吾、MULNIAD Study Group
高齢者のアルツハイマー病変化に対する ApoE2 genotype の防御効果
第 34 回日本認知症学会学術集会、2015 年 10 月 2 日～4 日、青森
- 19) 新畑 豊、鷺見幸彦、武田章敬、山岡朗子、辻本昌史、梅村 想、岩田香織、加藤隆司、
伊藤健吾、中村昭範
小血管型血管性認知症における脳アミロイド沈着と脳血流変化
第 34 回日本認知症学会学術集会、2015 年 10 月 2 日、青森
- 20) 加藤隆司、岩田香織、藤原謙、乾 好貴、深谷直彦、新畑 豊、中村昭範、伊
藤健吾、MULNIAD Study Group
PiB PET 皮質平均 SUVR 値の治療効果検出に必要な症例数の検討
第 55 回日本核医学会学術総会、2015 年 11 月 5 日（木）～7 日（土）、東京
- 21) 藤原 謙、加藤隆司、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑 豊、乾 好貴、伊
藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group
PiB 皮質集積数値指標の比較：DVR(Logan, SRTM2)と SUVR

第 55 回日本核医学会学術総会, 2015 年 11 月 5 日 (木) ~7 日 (土), 東京

22) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、伊藤健吾

「特発性正常圧水頭症の海馬萎縮」

第 17 回日本正常圧水頭症学会 2016 年 3 月 19-20 日 山形テルサ 山形

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

脳内のアミロイド β 蓄積状態を評価するマルチプレックス

バイオマーカー及びその分析方法

発明者：金子直樹、中村昭範

出願日：H27 (2015) / 09 / 16

出願番号：特願2015-183372

2. 実用新案登録

なし

3. その他