

長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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

#### 3年間全体について

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マーカーや、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。3年間の主な研究成果として、以下の機能的マーカー候補が開発された。1) 体性感覚誘発反応(SEF)の回復曲線(SEF-R)を計測することにより評価できる、局所アミロイド蓄積に伴って生じた大脳皮質の興奮性の変化を捉える指標。2) 脳の電気生理学的な機能的連結を解析することにより得られる、AD の preclinical 段階にアミロイド蓄積に伴って生じる潜在的なネットワークの機能変化を捉える指標。3)自発脳磁場活動の power spectrum を脳領域毎に解析することにより得られる、preclinical/prodromal 段階の AD におけるアミロイド病変や海馬萎縮を反映する指標。また、4)prodromal AD において、顔の認知に関連した誘発脳磁場反応の潜時が延長し、その程度は紡錘状回の萎縮度と有意な相関があることを明らかにした。更に、5)脳内アミロイド蓄積を反映する血液バイオマーカーの開発研究にも加わり、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（preclinical AD）を高い感度で検出できることも示した。

#### 平成28年度について

AD の前認知症期である、preclinical/prodromal 段階における病態評価に有用な脳磁図マーカーの探索を行い、脳の領域毎の自発脳磁場活動の power spectrum のパターンにより、アミロイド病変を反映する機能的変化や、病態進行、特に内側側頭葉の萎縮を反映する機能的変化を分離して捉えられることを見いだした。また、PiB-PET の静注直後の早期画像を用いることにより、脳の血流/代謝と相関性が高いイメージを取得できることを検証し、PiB-PET をアミロイドイメージングの本来の目的に加えて、FDG-PET の代用としても利用できる可能性を示した。更に、アミロイド蓄積を有する認知機能が正常な高齢者（preclinical AD）において、内側側頭葉のアミロイド集積が近時記憶の低下に関連しており、教育年数がその

効果を減じる可能性があることも見いだした。加えて、THK5351 を用いた PET tau imaging も可能となり、倫理・利益相反委員会の承認を経て検査を開始した。

#### 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)

(平成27・28年度)

堀部賢太郎 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 第二脳機能診療科 (医師)

(平成26年度のみ)

研究期間 平成26年4月1日～平成28年3月31日

#### A. 研究目的

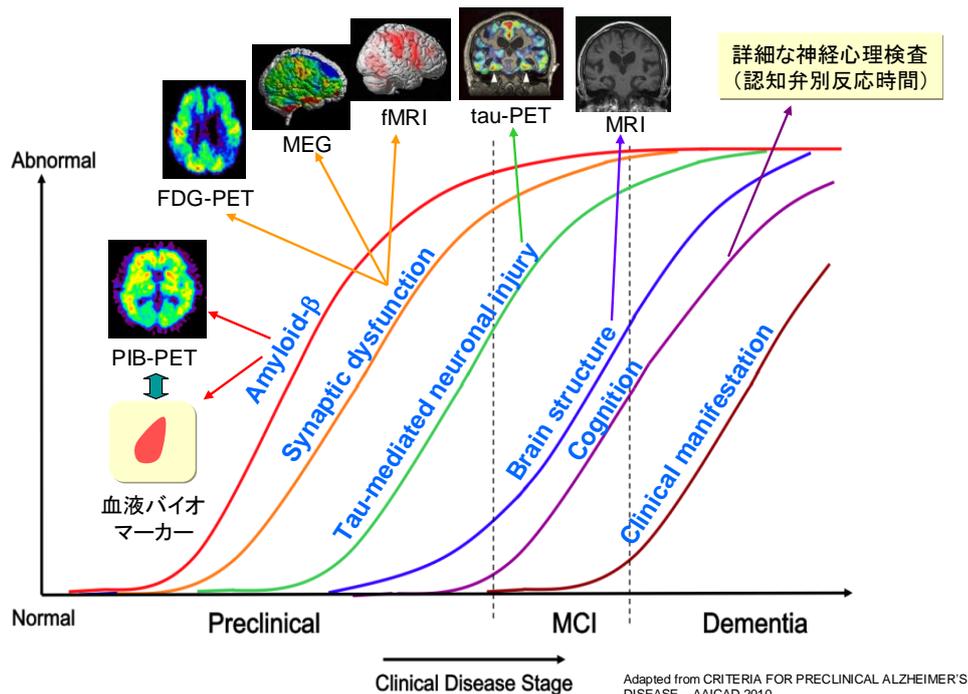
ADの制圧は社会的急務であるが、近年の薬物治療トライアルの不調により、早期診断・早期治療がこれまで以上に重要視されるようになってきている。

PETによる amyloid imaging はADの早期診断の可能性を大いに高めたが、スクリーニング検査として多数の高齢者に行うには、コスト的にも、被曝という侵襲性の面からも現実的ではない。また近年、認知機能正常の健康高齢者の約2-3割に amyloid の蓄積が見られることや、amyloid 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等が明らかになり、この長期間にわたる「前臨床期」に脳内でどのような機能的変化が生じているのかが新たな疑問としてフォーカスされている。従って本研究の目的は、複数の脳画像検査を用いて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、低コストで大規模スクリーニングにも適していると期待される血液バイオマーカーの有用性を検討し、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の評価法を開発していくことである。

本プロジェクトでは、PIB-PETによる amyloid imaging をベースに、シナプス・ネットワーク機能の変化を捉える事ができるMEG、fMRI、FDG-PETといった非侵襲脳機能イメージングを中心的に用い、更にPETによる tau imaging といった新たな病理的画像評価法も組み合わせて目的の達成を目指す。ADの発症に至るまでに脳に段階的に生じる様々な変化がモデル化されているが(次頁図)、amyloid- $\beta$ の沈着に次いで最も早期に生じる変化として、シナプス・ネットワーク機能の低下が想定されている。本プロジェクトではこの

フェーズの変化をFDG-PET, MEG, fMRI等を用いて詳細に検討する。更に、ADの病理学的変化としてアミロイド病変と同様に重要視されているtauによる神経障害を捉えるため、PETによるtau imagingも行い、これらのAD病理に伴って生じる脳の機能的変化を捉える指標の開発を行っていく。

## 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

3年間全体について

本研究は健康高齢者(目標登録数・約120-150名)、MCI(同・約40-50名)、及び軽症AD(同・約30-40名)を対象とした探索的研究である。健康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：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)

$^{11}\text{C}$ -PIB-PET

2) tau imaging (平成28年度より開始)

## <sup>18</sup>F-THK5351-PET

### 3)functional imaging (可能な限り毎年)

- a)MEG : 自発脳磁図、誘発脳磁図 (視覚誘発反応等)
- b)fMRI : 安静時及び認知タスク (word categorization やface recognition task)
- c)<sup>18</sup>F-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T2強調画像、FLAIR画像等の撮像

### 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。また、血液の一部は匿名化した上で、島津製作所、田中耕一記念質量分析研究所に送り、バイオマーカーの解析を行う。

### 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。

## データ解析 :

### I. 全体像

データ解析は、PIB が陽性でありながら無症候にとどまっている群(認知予備能が働いていると仮定)と、MCI 群あるいは AD を発症している群間で、脳機能画像や神経心理学的検査等がどのように異なるのかを明らかにすることに特に重点を置いて、横断的・縦断的解析を行う。また、PIB 陽性群と陰性群間の差異についても同様に検討を行う。

1)横断的解析 : PIB 陽性で無症候の群と、MCI あるいは AD を発症している群間で、上記検査項目の差異を検討する。また、PIB 陽性群と陰性群間の差異についても同様に検討する。

2)縦断的解析 : 初年度 PIB 陽性で follow up の結果 AD convert した群としなかった群の差異について検討し、特に AD convert しなかった群の特徴を明らかにする。また、PIB 陽性の場合と陰性の場合の脳機能の経年変化の差異についても検討する。

3)生物学的指標の解析 : AD の病態を反映すると考えられる生物学的指標 (脳の画像検査によるマーカーや、血液バイオマーカー等) の候補について、PiB 陽性群と PiB 陰性群を分離する能力や、臨床カテゴリー (AD, MCI, NC : それぞれ PiB 陽性群及び陰性群),を分類する能力について、群間検定や ROC 解析を用いて詳細に検討する。また各生物学的指標と PiB-PET 画像によって推定される脳内局所アミロイド蓄積量との相関や、FDG-PET, MRI, MEG, THK5351-PET 等他の画像検査所見との相関も検討する。

## II. 具体的な個別検査データ解析と Multimodal 解析：

### ① PET データ (PIB-PET, FDG-PET, THK5351-PET)

- ・ PIB-PET SUVR 画像による amyloid 蓄積の定量的評価
- ・ FDG-PET 3D-SSP 解析による Z スコアマッピングと画像の視覚的評価
- ・ THK5351-PET の視覚的評価及び定量的評価法の確立
- ・ 被検者各群における脳糖代謝 AD 所見陽性率
- ・ 被検者各群における PIB 集積陽性率
- ・ 健康高齢者, MCI, AD 間の群間比較

### ② MEG データ

- ・ anatomical MRI で得られた、3D T1 強調画像を電源解析モデル (volume conductor, source model 計算)、及び MEG 推定電源の重ね合わせに用いる。
- ・ 基礎律動の周波数解析とその topography 分析
- ・ 安静時脳波成分の functional connectivity の解析
- ・ 誘発脳磁場・事象関連脳磁場の潜時および振幅の分析
- ・ 誘発脳磁場・事象関連脳磁場の脳表電流マップと SPM, ROI analysis を組み合わせた解析

### ③ fMRI データ

- ・ SPM5 もしくは 8 を用いて functional scan データを解析する
- ・ anatomical MRI で得られた、3D T1 強調画像を解剖学的標準化に用いる。
- ・ Task-induced deactivation や安静時 fMRI の functional connectivity の解析により Default network の活動度を描出する。

### ④ anatomical MRI データ

- ・ SPM5/8、及び Freesurfer を用いた Voxel based morphometry (VBM)
- ・ VSRAD による解析
- ・ FA(fractional anisotropy, 異方性比率)マップの作成. 各領域の FA 値と脳萎縮の相関解析
- ・ 白質病変に関する解析 : SPM5/8 を用いた diffusion tensor imaging , FA(fractional anisotropy, )の解析及び白質病変の評価, 白質病変と認知機能, fMRI 解析結果との関連の解析
- ・ 各群における FA 値, 局所脳萎縮の縦断的解析
- ・ 脳幹神経核の信号の横断的ならびに縦断的解析

### ⑤ 血液バイオマーカー解析

- ・ 解析は島津製作所 田中耕一記念質量分析研究所が開発した高感度質量分析システムを用いて行う。
- ・ 測定された血液バイオマーカーの候補について、PiB 陽性群と PiB 陰性群を分離する能力や、AD の臨床病期を分類する能力について、群間検定や ROC 解析を用いて詳細に検討する。また、PiB-PET の定量的評価によって推定された脳内アミロイド蓄積量と血液バイオマーカー候補の測定値との相関も検討する。
- ・ 髄液サンプルやデータが利用可能な場合は、血液バイオマーカー測定値との相関も解析する。

#### ⑥ multimodal 解析

- ・ 神経心理学的検査、問診・アンケート調査、血液検査データの各値と、それぞれの画像検査データとの correlation を SPM5/8 を用いて解析
- ・ 各画像検査モダリティー間のデータの correlation を SPM5/8 を用いて解析
- ・ ロジスティック回帰分析や重回帰分析を用いた多変量解析
- ・ MEG と神経心理学的検査や PET, MRI 検査所見との correlation 解析
- ・ 各被検者群における脳糖代謝、被検者プロフィール（年齢、教育年数等）、神経心理スコア、バイオマーカー、fMRI 解析パラメータ、anatomical MRI（局所の脳萎縮、白質病変、FA 値）、THK5351 集積度、PiB 集積度）等との重相関解析、因子分析などの多変量解析
- ・ 各検査パラメータを confounding covariate にした共分散分析

#### B. 研究方法

平成 28 年度について

MEG, PiB-PET, FDG-PET, structural MRI を組み合わせ、preclinical/prodromal 段階の AD におけるアミロイド病変及び病態進行を反映する脳磁図マーカーの探索を行った。対象は軽度認知障害 (MCI) と認知機能正常高齢者 (CN) で、PiB-PET の陽性 (p) 陰性 (n) 判定で、MCIp 17 名、MCIn 11 名、CNp 13 名、CNn 25 名の 4 群に分類した。閉眼状態で 5 分間の安静時脳磁図を測定し、標準脳上に設定した 10 の ROI 毎に平均 power spectrum を求め、年齢調整した 2-way ANCOVA でアミロイド効果 (p/n) × 臨床型効果 (MCI/CN) を検討、更に group-wise の比較も行って、1) アミロイド病変と関連した変化、2) AD の病態進行と関連した変化、及び、3) AD に non-specific で認知機能低下や神経変性に関連した変化、等を検討した。

(倫理面への配慮)

3 年間全体について

本研究は、国立長寿医療研究センター、倫理利益相反委員会の承認の元に行われた。

## 研究等の対象とする個人の人権擁護

- 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る（承認済み）。
- 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下、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。匿名の連結情報ファイルはフロッピーディスクに保存し、認知症先進医療開発センター長室内の鍵のかかる書庫に保管される。

## 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)<sup>18</sup>F-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。<sup>11</sup>C-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（J-ADNIを参考とする）。

平成28年度について

全体計画と同様であるが、今年度から THK-5351 を用いた tau-PET imaging が追加されたことに伴い、国立長寿医療研究センター、倫理利益相反委員会に修正申告を行い、その承認の元に研究を継続した。

## C. 研究結果及び考察

3年間全体について

### 1)登録状況と PiB-PET 結果

これまでの総登録者数は 163 名で、その臨床診断の内訳は AD 22 名、MCI 38 名、健康高齢者 (HC) 100 名、その他が 2 名である (図 1)。これらの登録者のうち、PiB-PET の視覚判定が終了してアミロイド陽性と判定された例は、AD 16/22 (72.7 %), MCI 24/38 (63.2 %), HC 16/100 (16.0 %)である。登録者のうち Base line 検査後の脱落例は 12 名で、136 名については 12 ヶ月後の follow up が、また 111 名は 24 ヶ月後の follow up まで行われている。

## 2017.3月時点の総登録者数

category	例数	PiB+	PiB-
AD	22	16	6
MCI	38	24	14
HC	101	16	83
others	2	1	1
合計	163	57	104

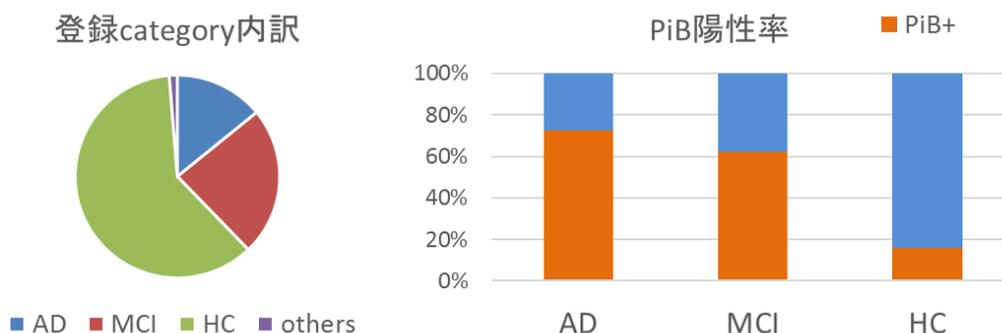


図 1：本プロジェクト登録者の概略

### 2) 局所アミロイド蓄積に伴って生じた大脳皮質の興奮性の変化を捉える指標

AD でてんかん発作や脳波異常の頻度が高いことは古くから知られていたが[1]、近年、マウスモデルでもてんかんが誘発され、**amyloid plaque** 近傍で神経細胞の興奮性が高まっているとの報告[2]が行われたことにより更に注目が高まっている。本研究は、PiB-PETによる **amyloid imaging** と、MEG を用いた体性感覚誘発反応の回復曲線(SEF-R)[3]による皮質興奮性の評価 (図 2) を組み合わせて、AD に伴う **amyloid** 病理と局所の機能変化との関連を明らかにすることを目的として行った。対象は、PiB-PET でアミロイド陽性と判定された AD 10 名、MCI 12 名、認知機能正常健康高齢者 CN 9 名、及び陰性と判定された CN48 名で、右正中神経に、単発刺激、及び刺激感覚(ISI)が 30, 60, 90, 120, 150ms のペア刺激を random に加え、それぞれの epoch を 150 回加算平均して、刺激対側の一次体性感覚野で誘発される **primary response** の、一発目刺激に対する反応 R1 と、二発目刺激に対する反応 R2 の振幅比 R2/R1 から SEF-R を求め、群間比較を行った。その結果、ISI が 90ms, 120ms の時、アミロイド陽性の AD, MCI 群では陰性の CN 群に比べ有意に R2/R1 が増大しており、一次体性感覚野の興奮性が増大していることが示された。次に、R2/R1 を covariate に PiB-PET 画像との regression analysis を SPM8 を用いて行ったところ、刺激対側の一次体性感覚野の局所

amyloid 蓄積と皮質興奮性(R2/R1)に有意な正の相関があることが認められた。更に、SEFの電源位置を推定して regression analysis の結果と重ね合わせたところ、両者はほぼ完全に overlap し (図 3)、局所の電氣的興奮性の亢進と、その部位の amyloid の蓄積がリンクしていることが強く示唆された。

### 体性感覚誘発反応回復曲線(SEF-R)の原理

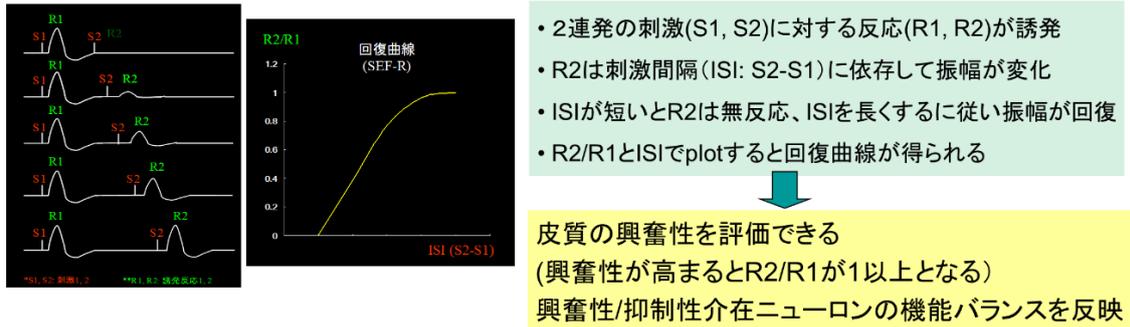
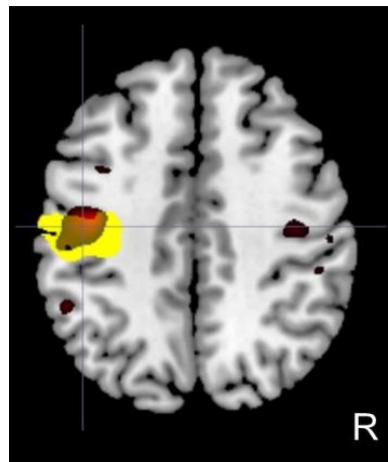


図 2: SEF-R の原理



● : SEFの推定電源位置  
● : SEF-Rと有意な相関のあるPiB集積部位

図 3 : アミロイド集積部位と大脳皮質興奮性増大部位

### 3) AD の preclinical 期に生じる潜在的なネットワークの機能変化を捉える指標

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期間が長く存在することが指摘されている [4]。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。本研究は、アミロイド蓄積を有する認知機能正常高齢者におけるネットワークの機能的連結の変化を捉える事を目的に行った。対象は、認知機能正常高齢者(CN)45 名で、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-)にグループ分けされた。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。FC の評価には Phase locking value (PLV)を用いた。その結果、以下の特徴が明らかとなった。a) CN+群は CN-群に比べて、Precuneus (PCu)内の FC は Delta 波帯域で有意に ( $p < 0.001$ ) 低下していた (図 4, Intra PCu)。b) 一方、PCu と right/left inferior parietal lobule (RIPL/LIPL)との Delta 波帯域の FC は CN+群で有意に ( $p < 0.001$ ) 増強しており (図 4, PCu-RIPL, PCu-LIPL)、Theta 波帯域でも同様であった。c)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していた。d)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た。以上より、MEG は preclinical AD 段階に生じる早期の機能的変化を鋭敏に捉えて評価できる可能性が示唆された。

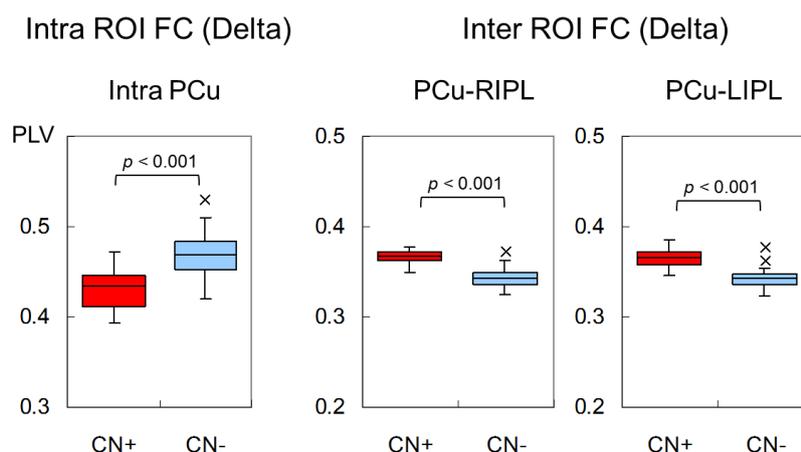


図 4 : PLV で評価した MEG FC の群間差

#### 4) 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  $\beta$  ( $A\beta$ )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  $A\beta$  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[5]。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  $A\beta$  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 (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 5)。

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

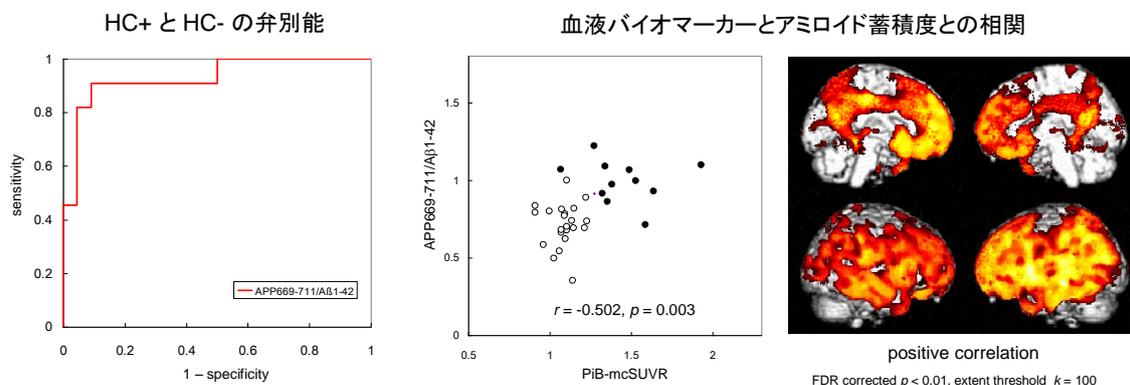


図 5：健康高齢者群における血液バイオマーカーのパフォーマンス

(左) APP669-711/ $A\beta 1-42$  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/ $A\beta 1-42$  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。

(Kaneko et al., 2014 より改変)

### C. 研究結果及び考察

平成28年度について

MEG, PiB-PET, FDG-PET, structural MRI を組み合わせ、MCI 及び認知機能正常高齢者(CN)の安静時脳電気活動の power spectrum を、脳の領域毎に解析したところ、AD 病態と関連した、あるいは関連していない以下の複数の重要な情報が混在していることが明らかとなった。1) アミロイド陽性の CNp や MCIp 群は、陰性の CNn や MCI n 群に比べて frontal medial cortex (FMC)や、anterior cingulate cortex (ACC)において  $\alpha$  波帯域の power が有意に増強しており、これは前頭部におけるアミロイド蓄積と有意な相関を示した。2)アミロイド陽性群に絞った群間比較 (CNp vs MCIp) では、MCIp 群で ACC 領域の  $\delta$  波 power が有意に増大しており、この power 値は嗅内皮質の gray matter volume や、AD-pattern 類似の局所ブドウ糖代謝低下と有意な相関を認め、AD continuum 内の病態進行に関連していることが示唆された。3) アミロイド陰性群に絞った群間比較 (CNn vs MCI n) では、MCI n 群で脳全般的に  $\theta$  波帯域の power が有意に増大しており、この power 値は海馬の gray matter volume や、神経心理学的スコアと有意な相関が認められ、AD 病理に non-specific な変化であることが示唆された。以上より、安静時脳磁図の脳局所 power spectrum は、preclinical/prodromal 段階の AD の病態を評価するマーカーとして有用なことが示唆された。

### 参考文献

1. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. 1986. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 36: 1226–1230.
2. Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, Abramowski D, Wiederhold KH, Haass C, Staufenbiel M, Konnerth A, Garaschuk O. Clusters of Hyperactive Neurons Near Amyloid Plaques in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Science*. 2008 Sept 19;321:1686-9.
3. Ugawa Y, Genba K, et al. 1991. Somatosensory evoked potential recovery (SEP-R) in myoclonic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 80:21-5.
4. Villemagne, V. L., Burnham, S., et al., 2013. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study, *Lancet Neurol*, 12(4), 357-367.
5. Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K. 2014. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B*. 90(9): 353-64.

#### D. 結論

3年間全体を通じて

AD 早期、特に認知症症状発症前の **preclinical/prodromal** 段階において有用な機能的マーカーが複数開発された。また、認知機能正常の一般高齢者の中からアミロイド蓄積が陽性である **preclinical** 段階の **AD risk** 保有者を効率的に発見できる可能性のある血液バイオマーカーの開発にも貢献した。

#### E. 健康危険情報

平成28年度研究において、1例のAD被験者がMRI検査中に偶然、比較的急性期と疑われる無症候性脳梗塞が発見され、入院加療となった。入院精査の結果特に原因となるような心・血管系異常は認められず、神経学的脱落症状も認められなかった。本事案に関する主治医の見解は、「無症候性脳梗塞を偶然検査に近いタイミングで発症したものでMRI検査と発症の因果関係は考えにくい」とのことであった。本案件に関しては、速やかに国立長寿医療研究センター総長に有害事象報告書を2報（事象発生直後の第1報、及び、被験者退院直後の第2報）提出した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

平成26年度

- 1) Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, and Yanagisawa K: Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. Proc Jpn Acad Ser B. 2014; 90(9): 353-64.
- 2) Nakamura A, Maess B, Knösche TR, Friederici AD: Different Hemispheric Roles in Recognition of Happy Expressions. PLoS One. 2014 Feb 10;9(2):e88628, 2014.
- 3) Mueller J, Rueschemeyer SA, Ono K, Sugiura M, Sadato N, Nakamura A: Neural networks involved in learning lexical-semantic and syntactic information in a second language. Front. Psychol. 2014; 5: 1209.
- 4) Cuesta P, Barabash A, Aurtinetxe S, Garcés P, López ME, Bajo R, Llanero-Luque M, Ancín I, Cabranes JA, Marcos A, Sancho M, Nakamura A, Maestú F, Fernandez A: Source Analysis of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Healthy Aging and Mild Cognitive Impairment: Influence of Apolipoprotein E Polymorphism. J. Alzheimer Dis. 2015; 43(1) : 259-73.
- 5) Cuesta P, Garcés P, Castellanos N P, Lopez ME, Aurtinetxe S, Bajo R, Pineda J, Bruna R,

Marin A G, Delgado M, Barabash A, Ancin I, Cabranes J A, Fernandez A, Sancho M, Marcos A, Nakamura A, Maestu F: Influence of the APOE ε4 allele and MCI diagnosis in the disruption of the MEG resting state functional connectivity at sources space. *J. Alzheimer Dis.* 2015; 44(2): 493-505.

#### 平成27年度

- 1) Ono K, Nakamura A, Maess B: Keeping an Eye on the Conductor: Neural Correlates of Visuo-motor Synchronization. *Frontiers. Hum. Neurosci.* 2015; 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; 9: 103-9.
- 3) 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; 28(1): 158-159.
- 4) 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; 28(1): 128-129.
- 5) 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「にこにこリハ」:多施設による試験的介入, *日本認知症ケア学会誌.* 2015; 14(2): 494-502.

#### 平成28年度

- 1) 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.* 2016; 42 (4): 390-402.
- 2) Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K: Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev.* 2016; 30C: 73-84.
- 3) Matsumoto K, Sugiyama T, Saito C, Kato S, Kuriyama K, Kanemoto K, Nakamura A: Behavioral study on emotional voice perception in children with autism spectrum disorder *Journal of Pediatric Neuropsychology.* 2016; 2(3): 108-118.
- 4) 中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑 豊、伊藤健吾、MULNIAD study group : アルツハイマー病の前臨床期におけるネットワーク変化 : MEG と fMRI による検討. *日本生体磁気学会誌.* 2016; 29 (1): 124-125.
- 5) 岩田香織、加藤隆司、Burkhard Maess、文堂昌彦、新畑 豊、櫻井 孝、木村ゆみ、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group : アルツハイマー病に伴う軽度認知障害にお

ける顔認知機能の変化. 日本生体磁気学会誌. 2016; 29 (1): 126-127.

- 6) 加藤隆司、中村昭範、伊藤健吾：アルツハイマー病におけるアミロイド PET データの評価. *Dementia Japan* 2016; 31(1): 86-93.
- 7) 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*. 2016; 31 (4): 43-47.

## 2. 学会発表

平成26年度

- 1) Nakamura A, Kato T, Yamagishi M, Iwata K, Kato K, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Arahata Y, Maess B, Ito K, MULNIAD study group: Correlation between cortical excitability and local amyloid  $\beta$  deposition as evaluated by MEG and PiB-PET. Alzheimer's Association International Conference 2014, Jul 16, 2014, Copenhagen, Denmark
- 2) Maess B, Wang P, Nakamura A, Thomas R. Knösche : Modeling magnetic fields of evoked responses due to repeated sensory stimulation using dynamical causal modeling of inter-laminar synaptic connections. 19th International Conference on Biomagnetism, Aug 26, 2014, Halifax, Canada
- 3) Bundo M, Kato T, Nakamura A, Ito K: Influence of A $\beta$  deposition on clinical manifestations of idiopathic normal pressure hydrocephalus. hydrocephalus 2014, Sep 7, 2014, Bristol, UK
- 4) Saito C, Nakamura A, Nagaya M, Inoue T, Konagaya Y: Nonverbal Communication Rehabilitation (NCR), a Clinical Trial for Elderly Patients with Dementia. 16th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, June 20, 2014, Yokohama
- 5) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、岩田香織、文堂昌彦、服部英幸、櫻井 孝、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group : 局所 amyloid- $\beta$  蓄積と大脳皮質興奮性の変化 : MEG と PiB-PET 併用による検討. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月23日、福岡
- 6) 加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、福田耕嗣、武田章敬、鷺見幸彦、文堂昌彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group: 青斑核のMRIイメージング: 加齢性およびアミロイド関連性変化の検討. 第33回日本認知症学会学術集会、2014年11月29日、横浜
- 7) 岩田香織、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、倉坪和泉、新畑豊、堀部賢太郎、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group: アルツハイマー病に伴う Default Mode Network 機能変化の評価法の検討. 第33回日本認知症学会学術集会、2014年11月30日、横浜
- 8) 倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、岩田香織、堀部賢太郎、新畑 豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group: 高齢者の認知機能に影響する要因の検討. 第33回日本認知症学会学術集会、2014年11月30日、横浜
- 9) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、加藤公子、文堂昌彦、遠藤英俊、新畑 豊、堀部

賢太郎、伊藤健吾、MULNIAD study group: 「動き」の視覚認知の加齢変化：認知反応時間は運動視中枢の皮質ボリュームと相関する. 第33回日本認知症学会学術集会、2014年12月1日、横浜

平成27年度

- 1) Nakamura A : Assessment of pathophysiological changes in Alzheimer's using multimodal neuroimaging. The 1st NCGG-ICAH Symposium 2015, June 2, 2015
- 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 9, 2015, Baltimore, United States
- 3) Wang P, Knösche T, Nakamura A, Maess B : Short-term plasticity of laminar synaptic connections in Alzheimer's disease - An MEG study. OHBM 2015, June 16, 2015, Honolulu, USA
- 4) Bundo M, Nakamura A, Kato T, Niida S, Iwata K, Sawado C, Ito K: Amyloid deposition and ApoE4 carriers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2015, 2015 Sep 19, Banff, CA
- 5) 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、堀部賢太郎、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
- 6) 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日、旭川
- 7) 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日、旭川
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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

- 12) 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 3 日、青森
- 13) 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 3 日、青森
- 14) 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
- 15) 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 3 日、青森
- 16) 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 3 日、青森
- 17) 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 3 日、青森
- 18) 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
- 19) 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 6 日、東京
- 20) 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 6 日、東京
- 21) 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 日、山形

平成 28 年度

- 1) Nakamura A: The cutting edge of dementia research using amyloid and tau PET, Electrophysiological biomarkers for Alzheimer's Disease. 第 56 回日本核医学会学術総会、

2016年11月5日、名古屋

- 2) Nakamura A: Multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease: Exploring biomarkers for AD. II Symposium on Magnetoencephalography: From Research to Clinical applications. January 27, 2017, Madrid, Spain
- 3) Nakamura A, Pablo Cuesta, Kato T, Arahata Y, Bundo M, Iwata K, Kuratsubo I, Ito K, MULNIAD study group: Early functional network alternations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月20日, 神戸
- 4) Fujiwara K, Kato T, Kimura Y, Iwata K, Arahata Y, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group: Which parametric image of PiB-PET shows superior performance? : a comparative study among SUVR and DVR images. Annual meeting 2016 of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, June 13, 2016, San Diego
- 5) Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Ito K, Toba K, Sakurai T, and MULNIAD study group: Altered regional cerebral glucose metabolism in patients with prodromal and early Alzheimer's disease associated with nutritional status. Alzheimer's Association International Conference 2016, July 25, 2016, Toronto, Canada
- 6) Nakamura A: Multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease diagnosis (MULNIAD project). IVth Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease (MAGIC-AD) meeting. January 26, 2017, Madrid, Spain
- 7) 中村昭範, Cuesta Pablo, 加藤隆司, 岩田香織, 倉坪和泉, 文堂昌彦, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group: アルツハイマー病の前臨床期におけるネットワーク変化: MEG と fMRI による検討. 第31回日本生体磁気学会, 2016年6月9日, 金沢
- 8) 岩田香織, 加藤隆司, Burkhard Maess, 文堂昌彦, 新畑 豊, 櫻井 孝, 木村ゆみ, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group : アルツハイマー病に伴う軽度認知障害における顔認知機能の変化. 第31回日本生体磁気学会, 2016年6月9日, 金沢
- 9) 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, MULNIAD study group : 認知機能正常高齢者における近時記憶スコアの長期学習効果に影響する因子. 第40回日本神経心理学会学術集会, 2016年9月16日, 熊本
- 10) 本田 愛, 中村昭範, 加藤隆司, 新畑 豊, 岩田香織, 倉坪和泉, 佐藤弥生, 鈴木啓介, 伊藤健吾, MULNIAD study group : 臨床研究におけるアミロイドPET検査のインフォームドコンセントと結果開示の留意点に関する検討. 第16回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2016, 2016年9月18日, 大宮
- 11) 本田 愛, 中村昭範, 加藤隆司, 新畑 豊, 岩田香織, 倉坪和泉, 佐藤弥生, 鈴木啓介, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group: 臨床研究で実施するアミロイドPETの結果開示に関する被検者意識の検討. 第56回日本核医学会学術総会, 2016年11月3日, 名古屋
- 12) 岩田香織, 加藤隆司, 中村昭範, 乾 好貴, 深谷直彦, 文堂昌彦, 伊藤健吾, MULNIAD

Study Group: AD 診断における PiB PET 早期画像による脳血流/糖代謝画像代用の可能性.  
第 56 回日本核医学会学術総会、2016 年 11 月 4 日、名古屋

- 13) 加藤隆司、乾 好貴、深谷直彦、岩田香織、倉坪和泉、新畑 豊、文堂昌彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group: 認知機能正常者におけるアミロイド集積と記憶機能の関係. 第 56 回日本核医学会学術総会、2016 年 11 月 4 日、名古屋
- 14) 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、MULNIAD study group: 認知機能正常高齢者の近時記憶にアミロイド集積が及ぼす影響. 第 35 回日本認知症学会学術集会、2016 年 12 月 2 日、東京
- 15) 岩田香織、加藤隆司、Burkhard Maess、文堂昌彦、新畑 豊、櫻井 孝、服部英幸、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group: Prodromal AD における顔認知機能の変化:MEG により検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会、2016 年 12 月 2 日、東京
- 16) 中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑 豊、服部英幸、櫻井 孝、伊藤健吾、MULNIAD study group: MCI 及び無症候期におけるアミロイド病変及び病態進行を反映する脳磁図マーカーの検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会、2016 年 12 月 2 日、東京
- 17) 西田裕紀子、中村昭範、加藤隆司、岩田香織、大塚 礼、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史: 地域一般高齢者の海馬の加齢変化及びその影響因子—大規模縦断疫学研究より—. 第35回日本認知症学会学術集会、2016年12月2日、東京
- 18) 永田達也、本谷秀堅、横田達也、木村裕一、伊藤康一、加藤隆司、岩田香織、中村昭範: アミロイド  $\beta$  経時変化モデル構築のための Sparse NMF を用いた PET 画像解析. 医用画像研究会(MI)、2017 年 1 月 18 日、那覇
- 19) 齊藤 千晶、中村昭範、中村 篤 :感情韻律が認知症高齢者の音声認知に与える影響 —健康な若年者と高齢者を対象とした予備的調査結果—. 日本音響学会 2017 年春季研究発表会、2017 年 3 月 15 日、東京

#### その他特記事項

- \* 日本認知症学会奨励賞（臨床研究部門）中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、倉坪和泉、文堂昌彦、新畑 豊、服部英幸、櫻井 孝、伊藤健吾、MULNIAD study group : MCI 及び無症候期におけるアミロイド病変及び病態進行を反映する脳磁図マーカーの検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会、2016 年 12 月 2 日、東京
- \* 日本脳神経核医学研究会奨励賞 JCNN 優秀ポスター賞 2016 (JCNN Best Poster Presentation Award 2016)、加藤隆司、乾 好貴、深谷直彦、岩田香織、倉坪和泉、新畑 豊、文堂昌彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group : 認知機能正常者におけるアミロイド集積と記憶機能の関係. 第 56 回日本核医学会学術総会、2016 年 11 月 4 日、名古屋
- \* 日本生体磁気学会ポスター賞 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 日、旭川

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

特許出願人：株式会社島津製作所、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

発明の名称：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：2015/09/16 出願番号：特願 2015-18333722(国内) PCT 特許出願 (2016年9月9日) PCT/JP2016/076706 (国際)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし